EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. le Dr CASTAIGNE



PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1
1904

TITRES

TITRES UNIVERSITAIRES

Docteur en médecine (1900).

Moniteur d'anatomie pathologique (1897-1900).

Chef de laboratoire de la Faculté de médecine à l'hôpital Beaujon (1900-1904).

TITRES ET FONCTIONS HOSPITALIÈRES

Externe des hôpitaux (1893).

Interne des hôpitaux (1896) (lauréat du concours).

Interne médaille d'or (1900).

RÉCOMPENSES

Lauréat de la Faculté de médecine de Bordeaux (premier prix de fin d'année 1891).

Lauréat de la Faculté de médecine de Paris :

Prix Saintour 1898.

Récompenses pour le prix Saintour 1899 (en collaboration avec Bender).

Médaille d'argent (thèse 1900).

Lauréat de l'Assistance publique :

Concours de l'Internat.

Concours de la Médaille d'or.

Lauréat de l'Académie de Médecine :

Mentions pour les prix Bourceret et Campbell-Dupierris (1902).

ENSEIGNEMENT

Conférences d'anatomie pathologique à la Faculté de Médecine (1897-1900).

Conférences sur les Maladies du sang à l'hôpital Cochin (1901).

Conférences cliniques et anatomo-pathologiques dans le service de clinique de l'hôpital Beaujon (1900-1904).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. Cancer de la partie supérieure du duonénum. *Bull. Soc. Anatomique*, 1896, p. 738.
2. Sur un cas de cirrhose de Laënnec ayant évolué pendant vingt-cinq ans. *Bull. Soc. Anatomique*, janvier 1897, p. 97.
3. Tubercule volumineux développé en pleine substance cérébrale et occupant la région des noyaux gris de l'hémisphère droit. *Bull. Soc. Anatomique*, janvier 1897, p. 96.
4. Infarctus récent et très étendu du myocarde : étude histologique et pathogénique. *Bull. Soc. Anatomique*, février 1897, p. 173.
5. Diagnostic de la perméabilité rénale. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 30 avril 1897 (en collaboration avec M. Ch. Achard).
6. Pleurésie purulente et septicémie mortelle produite par le tétragène. *Bull. Soc. Anatomique*, mai 1897, p. 394.
7. Aplasie artérielle et néphrite interstitielle. *Bull. Soc. Anatomique*, mai 1897, p. 449.
8. Contribution à l'étude du sérum lactescent. *Archiv. Gén. de Médecine*, juin 1897.
9. Pigmentation des ganglions lymphatiques chez un addisonien. *Bull. Soc. Anatomique*, juin 1897, p. 510.
10. Sur l'application de l'épreuve du bleu de méthylène au diagnostic de la perméabilité rénale. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 18 juin 1897, p. 831 (en collaboration avec M. Ch. Achard).
11. Sur un cas de pneumo-typhus avec séro-réaction très retardée, diagnostiquée par ponction de la rate et du poumon. *Gaz. hebdomadaire*, 11 juillet 1897.
12. Sur l'élimination du bleu de méthylène. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 30 juillet 1897, p. 1128 (en collaboration avec M. Ch. Achard).
13. Observation d'un cas de transmission par l'allaitement de la substance agglutinante du bacille d'Eberth. *Médecine Moderne*, 13 novembre 1897.
14. Épithélioma des capsules surrénales sans maladie d'Addison. *Bull. Soc. Anatomique*, novembre 1897, p. 793,

15. L'épreuve de la glycosurie alimentaire. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 19 novembre 1897 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

16. Sur la transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 novembre 1897, p. 963.

17. Sur la décoloration du bleu de méthylène par les éléments vivants. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 décembre 1897, p. 1091 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

18. L'épreuve de la glycosurie alimentaire et ses causes d'erreur. *Archiv. Gén. de Médecine*, janvier 1898 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

19. La perméabilité rénale et la composition des urines dans la congestion d'origine cardiaque et dans le mal de Bright. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 14 janvier 1898, p. 5 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

20. Endocardite ulcéro-végétante du cœur droit dans le cours d'une fièvre typhoïde. *Bull. Soc. Anatomique*, février 1898, p. 162.

21. Valeur séméiologique de l'épreuve du bleu de méthylène chez les hépatiques. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 22 avril 1898, p. 359 (en collaboration avec M. A. Chauffard).

22. Sur les rapports de la réaction de l'urine avec l'élimination du bleu de méthylène. *Bull. Soc. de Biologie*, 23 avril 1898 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

23. Ulcérations intestinales urémiques : thrombose de la veine-porte. *Bull. Soc. Anatomique*, juin 1898, p. 473.

24. Diagnostic de la perméabilité rénale par le procédé du bleu de méthylène *Gaz. des Hôpitaux*, 11 juin 1898, n° 66, p. 622.

25. Étude expérimentale du passage des substances toxiques du fœtus à la mère. *Arch. Méd. Expérimentales*, septembre 1898, p. 693 (en collaboration avec M. P. Baron).

26. Note sur un cas anormal de granulie des reins. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 11 novembre 1898 (en collaboration avec M. A. Chauffard).

27. La paralysie isolée du muscle grand dentelé. *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, novembre 1898 (en collaboration avec M. A. Souques).

28. Thrombose oblitérante du tronc de la coronaire gauche. *Bull. et Mém. Soc. Anatomique*, février 1899, p. 144.

28. Infarctus hémorragique très étendu du foie. *Bull. Soc. Anatomique*, février 1899, p. 150.

30. L'épreuve de la glycosurie alimentaire au cours des ictères infectieux. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 février 1899.

31. Hernie inguinale droite de l'appendice iléo-cæcal. — Oblitération totale de la lumière de l'appendice. — Absence de symptômes cliniques d'appendicite. *Bull. Soc. Anatomique*, février 1899, p. 180 (en collaboration avec M. Ch. Dujarier).

32. Ulcère simple de la vessie. — Hématurie. — Perforation vésicale. *Bull. Soc Anatomique*, mars 1899, p. 230.

33. L'épreuve de la glycosurie alimentaire. *Gaz. des Hôpitaux*, 4 mars 1899, n° 26 p. 237.

34. Note sur l'ictère acholurique. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 avril 1899, p. 261 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

35. Du chimisme hépatique dans la chlorose. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 avril 1899, p. 262 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

36. A propos du pouvoir tinctorial des pigments biliaires anormaux. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 avril, p. 278 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

37. Note sur les pigments que contient le sérum sanguin dans l'ictère hémaphéique. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 avril, p. 295 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

38. Ligature expérimentale de l'artère hépatique. *Bull. Soc. Anatomique*, avril 1899, p. 329 (en collaboration avec M. Ch. Dujarier).

39. Forme micro-splénique de la cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 mai, p. 403 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

40. L'épreuve du bleu et les éliminations urinaires chez les hépatiques. *Journ. Phys. et Path. générale*, mai 1899, p. 476 (en collaboration avec M. A. Chauffard).

41. Infection thyroïdienne et goitre exophtalmique. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juin, p. 463 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

42. Note sur un cas de cirrhose tuberculeuse partielle avec dégénérescence graisseuse et hépatite parenchymateuse. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juin, p. 464 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

43. Contribution à la pathogénie du rhumatisme cérébral. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 9 juin 1899 (en collaboration avec M. A Souques).

44. Tuberculose primitive de la rate. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 9 juin 1899 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

45. La tension artérielle dans la pneumonie. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er juillet 1899, p. 633 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

46. Pouvoir tinctorial des pigments biliaires anormaux dans l'ictère hémaphéique des pneumoniques. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 juillet 1899, p. 733 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

47. De l'arrêt inhibitoire des fonctions du foie dans la colique hépatique. *Bull. Soc. de Biologie*, 28 octobre, p. 841 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

48. Sur les causes de la mort après ligature brusque de la veine porte. *Arch. de Méd. Expérimentale*, novembre 1899, p. 751 (en collaboration avec M. X. Bender).

49. La tension artérielle dans la pneumonie. *Journ. des Praticiens*, 9 décembre 1899, p. 769 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

50. Des urémies lentes. Mémoire ayant obtenu le prix Saintour en 1899.

51. Le pouvoir absorbant de la plèvre. *Presse Médicale*, 28 mars 1900. p. 150.

52. Du diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 mai 1900, p. 464 (en collaboration avec le professeur Gilbert et M. P. Lereboullet).

53. Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 mai 1900, p. 483 (en collaboration avec le professeur Gilbert et M. P. Lereboullet).

54. La physiologie de la plèvre malade. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 6 juillet 1900.

55. De l'ictère familial. — Contribution à l'étude de la diathèse biliaire. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1900, p. 948 (en collaboration avec le professeur Gilbert et M. P. Lereboullet).

56. Le liquide céphalo-rachidien dans la cholémie. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 octobre 1900, p. 877 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

57. La somnolence des ictériques. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 octobre 1900, p. 880 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

58. La perméabilité méningée dans l'urémie nerveuse. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 novembre 1900, p. 907.

59. Toxicité du liquide céphalo-rachidien dans l'urémie nerveuse. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 novembre 1900, p. 908.

60. Epreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale. *Thèse de Doctorat*, 1900.

61. L'inauffisance hépatique. Mémoire ayant obtenu une partie du prix Saintour en 1900 (en collaboration avec M. Bender).

62. L'exploration clinique des fonctions rénales par l'élimination provoquée. *Monogr. de l'Œuvre médico-chirurgicale*, 1900 (en collaboration avec M. Achard).

63. La cirrhose hypertrophique diffuse alcoolique et tuberculeuse. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1er février 1901, p. 63 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

64. Ostéo-arthropathie et cirrhose hypertrophique biliaire. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 22 mars 1901 (en collaboration avec M. E. Parmentier).

65. Examen du liquide céphalo-rachidien dans deux cas de méningites cérébro-spinales terminées par guérison. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 29 mars 1901, p. 319 (en collaboration avec M. Marcel Labbé).

66. Néphrite parenchymateuse chronique au cours d'une tuberculose latente. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 26 avril 1901, p. 407 (en collaboration avec M. Marcel Labbé).

67. Lésions expérimentales du foie d'origine splénique. *Archiv. de Méd. Expérimentale*, mai 1901 (en collaboration avec M. A. Chauffard).

68. L'épreuve du bleu de méthylène d'après les travaux étrangers. *Gaz. des Hôpitaux*, 3 août 1901, nº 89, p. 857 (en collaboration avec M. X. Bender).

69. Ligature unilatérale de l'artère ou du pédicule rénal : accidents consécutifs. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 décembre 1901 (en collaboration avec M. F. Rathery).

70. Néphrectomie, ligature unilatérale de l'uretère, de l'artère ou du pédicule rénal : étude histologique du rein opposé. *Bull. Soc. de Biologie*, 21 décembre 1901 (en collaboration avec M. F. Rathery).

71. Examen de l'exsudat et de la perméabilité pleurale au cours des pleurésies rhumatismales. *Bull. Soc. de Biologie*, 11 janvier 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

72. Lésions des reins produites par injection d'émulsion rénale ou de sérum néphro-toxique. *Bull. Soc. de Biologie*, 17 mai 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

73. Lésions expérimentales de l'épithélium des tubes contournés. *Bull. Soc. de Biologie*, 17 mai 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

74. Toxicité de la substance rénale et néphrotoxines. *Presse Médicale*, 13 août 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

75. Néphrites primitivement unilatérales et lésions consécutives de l'autre rein. *Semaine Médicale*, 20 août 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

76. Lésions expérimentales du rein. *Archiv. de Méd. Expérimentale*, septembre 1902, p. 599 (en collaboration avec M. F. Rathery).

77. Congestion atrophique du foie. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 décembre 1902 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

78. Néphrites chroniques bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 26 décembre 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).
79. La bordure en brosse des tubuli contorti dans les reins humains. *Bull. Soc de Biologie*, 27 décembre 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).
80. La bordure en brosse des tubuli contorti dans les néphrites expérimentales. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 décembre 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).
81. Action expérimentale des solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. *Semaine Médicale*, septembre 1903 (en collaboration avec M. F. Rathery).
82. Action exercée « in vitro » par les solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. *Archiv. de Méd. Expérimentale*, septembre 1903, p. 669 (en collaboration avec M. F. Rathery).
83. Action nocive exercée « in vitro » sur l'épithélium rénal par les sérums normaux et pathologiques. *Archiv. de Méd. Expérimentale*, septembre 1903, p. 678 (en collaboration avec M. F. Rathery).
84. La débilité rénale. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 10 décembre 1903, p. 1389.
85. Sidérose hépatique et cirrhoses pigmentaires. Mémoire présenté pour le concours de la médaille d'or. Résumé par M. A. Chauffard, dans son article du *Traité de Médecine*, seconde édition, t. V, p. 236.
86. Tuberculose des séreuses. Article d'enseignement publié par la *Revue de la Tuberculose*.
87. Lacunes cérébrales et paralysies urémiques (en collaboration avec M. Jean Ferrand).
88. La débilité rénale (2e mémoire sur le sujet, actuellement sous presse).
89. Traitement des néphrites aiguës et chroniques. *Manuel de Thérapeutique*, t. III (de la page 3 à la page 57).
90. Traitement de l'urémie. In *Manuel de Thérapeutique*, t. III (de la page 88 à la page 108).
91. Leucémies, lymphomes et pseudo-lymphomes. In t. II du *Manuel de Médecine* actuellement sous presse (en collaboration avec M. F. Rathery).
92. Leucocytose. In t. II du *Manuel de Médecine*, actuellement sous presse.
93. Artérites. In t. II du *Manuel de Médecine*, actuellement sous presse.

INTRODUCTION

Nous adoptons pour l'exposé de nos travaux une division qui est commandée par la direction générale que nous avons imprimée à nos recherches. C'est surtout les reins et le foie qui ont été l'objet de nos études personnelles, entreprises au triple point de vue clinique, anatomo-pathologique et expérimental; aussi nous paraît-il rationnel d'indiquer, tout d'abord, ceux de nos travaux qui concernent ces organes. Nous résumerons ensuite nos publications ayant trait aux maladies des divers appareils et à la pathologie générale.

Notre plan se trouve donc ainsi tracé :

Première partie : **Les reins.**

Deuxième partie : **Le foie.**

Troisième partie : **Maladies des appareils et pathologie générale**

PREMIÈRE PARTIE

LE REIN

HISTOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE. EXPÉRIMENTATION CLINIQUE

Nous allons résumer successivement ceux de nos travaux qui concernent l'histologie, la séméiologie et la pathologie du rein. Dans cet ordre d'idées, nous avons été amené à pratiquer de nombreuses expérimentations et à modifier les techniques histologiques et expérimentales. Ces travaux nous ont été rendus possibles, grâce à notre fonction de chef de laboratoire de la clinique de Beaujon, et grâce aussi au concours dévoué de M. Rathery, interne des hôpitaux, qui fut notre collaborateur pour tous nos travaux d'histologie rénale.

HISTOLOGIE NORMALE

Technique histologique pour l'étude de l'épithélium rénal.

(Nos 73, 76.)

Il est très difficile, par les méthodes de fixation et d'inclusion usuelles, d'obtenir des préparations bien fixées, notamment en ce qui concerne les épithéliums des tubes contournés.

Nous avons montré que les milieux fixateurs employés étaient souvent causes des altérations épithéliales que l'on constate sur les coupes : nous avons pu constater, en effet, que l'alcool, le liquide de Muller, le formol, le sublimé, le liquide de Zenker et l'acide osmique sous toutes ses formes modifient les figures épithéliales, de telle sorte qu'il est très difficile de dire s'il s'agit ou non de lésions rénales antérieures à la fixation.

En revanche, nous avons obtenu des résultats toujours identiques, par

la méthode de Van Gehuchten-Saüer, légérement modifiée par Castaigne et Rathery. Nous nous sommes arrêté à cette technique, parce qu'elle nous a semblé la plus fidéle, mais il faut la suivre dans tous ses détails, si l'on veut avoir des résultats toujours comparables entre eux.

Les préparations ainsi obtenues sont celles qui serviront plus loin à la description de l'épithélium normal des tubes contournés du rein.

Altérations cadavériques de l'épithélium rénal. (N° 76.)

L'épithélium des « tubuli contorti » est un de ceux qui s'altérent le plus rapidement après la mort, et nous avons pu apprécier expérimentalement la rapidité de cette altération.

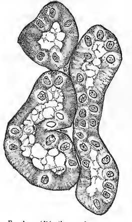


Fig. 1. — Altérations cadavériques des tubes contournés.

Nous avons sacrifié une série de lapins normaux et nous avons prélevé leurs reins pour en faire l'examen histologique, 10 minutes. 20 minutes, 30 minutes, 1 heure, 2 heures, 12 heures, 24 heures aprés la mort de l'animal.

Nous avons constaté que les altérations cadavériques étaient très prononcées dès la première heure après la mort; il est même à remarquer que ces lésions ne sont guère plus avancées aprés vingt-quatre heures qu'aprés deux heures. Ces altérations de l'épithélium des tubes contournés sont surtout de deux ordres : ou bien les cellules se sont détachées de leur membrane basale et sont libres dans la lumiére du tube; ou bien l'épithélium qui est resté en place laisse échapper des boules sarcodiques qui s'épanchent dans la lumiére.

De ces constatations découlent des conclusions importantes pour l'étude de l'histologie expérimentale du rein; pour que ces études aient une réelle valeur, il faut que le rein à étudier ait été enlevé aussitôt après la mort de l'animal, sectionné en petits fragments et fixé immédiatement; on ne peut tenir compte des lésions épithéliales qui ont été décrites sur des reins prélevés plusieurs heures après la mort.

Structure de l'épithélium normal des tubes contournés. (Nos 74, 76.)

En prenant les précautions que nous venons d'indiquer pour le prélèvement des reins, pour la fixation et l'inclusion, on obtient, quand il s'agit de reins normaux, les préparations suivantes : chaque tube contourné présente une lumière plus ou moins dans tous les cas, mais qui est toujours vide, ne contenant pas de boules hyalines ni de liquide albumineux. Les cellules qui limitent cette lumière reposent sur une membrane basale colorée en rouge intense : chacune d'elles se compose d'un protoplasma qui, à un fort grossissement, semble composé de

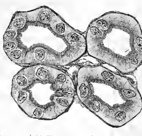


Fig. 2. — Épithélium normal des tubes contournés.

fines granulations colorées en violet, serrées en files perpendiculaires à la membrane basale dans la partie sous-nucléaire, diffuses dans la partie susnucléaire, toutes reliées entre elles par des filaments protoplasmiques plus ou moins visibles. Au centre du protoplasma se trouve un noyau unique coloré en violet noirâtre et dans lequel on distingue très nettement un réseau de linine et des grains chromatiques. Vers la lumière du tube, le protoplasma est couronné par la *bordure en brosse* colorée en rouge et dont on distingue très nettement les striations: la réunion des bordures en brosses forme une ligne continue limitant la lumière du tube.

Nous ne pouvons pas affirmer que nous ayons obtenu ainsi la structure normale de l'épithélium et que nos réactifs ne modifient pas les cellules. Ce dont nous sommes sûrs, c'est que notre méthode d'étude nous a permis de fixer, dans tous les cas, toutes les parties constituantes de la cellule et d'obtenir ainsi des préparations toujours comparables

entre elles, si les reins sont normaux et s'ils ont été prélevés avec les précautions que nous avons indiquées.

La bordure en brosse de l'épithélium des tubes contournés.
(Nos 73, 76.)

La constatation de la bordure en brosse au niveau de l'épithélium des tubes contournés est de date ancienne, mais jusqu'alors il semble qu'on l'ait considérée comme une simple curiosité anatomique, sans chercher à préciser ce qu'elle devient au cours des altérations expérimentales, sans même se demander si elle existe chez l'homme et si elle est lésée au cours des néphrites.

Nos recherches ont mis en relief que si, dans la plupart des examens histologiques publiés antérieurement, il n'est pas question de la bordure en brosse, c'est que les reins ont été prélevés plusieurs heures après la mort, ou mal fixés : les expérimentations que nous avons rapportées plus haut nous ont en effet montré que, lorsque se produisent les altérations cadavériques des reins, la bordure en brosse est un des premiers éléments à disparaître, et que, d'autre part, les mauvais fixateurs ne permettent pas de la conserver.

C'est ce qui explique pourquoi les histologistes ne se sont pas préoccupé de l'existence de la brosse sur les coupes des reins humains prélevés à l'autopsie. Il nous a été possible de suppléer à ce défaut de renseignements en nous adressant à des reins enlevés chirurgicalement et dont des fragments pouvaient — pour cette raison — être plongés, pour ainsi dire encore vivants, dans le liquide fixateur : la brosse est ainsi facilement mise en évidence et ressemble à celles que nous avons décrites pour le rein des animaux — Nous avons vu aussi que la bordure en brosse existe chez les enfants à la naissance et même chez les fœtus de cinq à six mois.

Cette série d'examens nous a amené à une conception du rôle physiologique que jouent les brosses : à notre avis, elles protègent — pendant la vie — les épithéliums si fragiles des tubuli contorti, contre le liquide urinaire toxique qui circule dans la lumière de ces tubes.

Ajoutons, enfin, que nous avons pu constater ce que deviennent ces brosses au cours des néphrites et des altérations expérimentales, mais il s'agit là de lésions pathologiques que nous allons maintenant aborder.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

Difficultés d'interprétation des lésions épithéliales constatées sur les reins prélevés aux autopsies.
(N°s 73, 76.)

Tout ce que nous venons de dire sur les altérations cadavériques des reins montre la difficulté de décrire les lésions épithéliales qui existaient pendant la vie, en se basant sur l'examen histologique du rein prélevé vingt-quatre heures après la mort. A notre avis, beaucoup des lésions décrites sous le nom d'abrasion cellulaire, boules hyalines, exsudats albumineux, etc., sont des altérations cadavériques.

Il faut donc être très réservé dans l'interprétation des altérations épithéliales du rein, d'autant plus que si l'on examine systématiquement les reins de tous les malades dont on fait l'autopsie, on trouve toujours l'épithélium rénal altéré, quelle que soit la maladie qui ait entraîné la mort, et ces altérations constantes et souvent très marquées forment un contraste avec les lésions relativement minimes que nous avons notées dans les cas que nous allons étudier, et où il y avait une affection rénale des plus manifestes.

Lésions constatées sur des reins enlevés chirurgicalement et immédiatement fixés. (N° 79.)

Des reins atteints de pyélo-néphrite suppurée et enlevés chirurgicalement pour cette raison ont été mis directement dans le liquide conservateur aussitôt après leur ablation pour être fixés et inclus selon la méthode plus haut décrite. Nous avons été frappé par ce fait que les lésions des épithéliums paraissent beaucoup moins marquées que dans les reins enlevés vingt-quatre heures après la mort, alors même que ces reins provenaient de sujets ayant succombé à une affection qui ne retentit pas sur le rein.

Ce qui domine surtout dans ces cas de pyélo-néphrite suppurée, c'est l'infiltration leucocytaire péri-tubulaire; mais en ce qui concerne les épithéliums, ils sont souvent conservés dans leur forme normale, ayant gardé leurs bordures en brosses et leurs noyaux intacts; la seule altération constatable est habituellement une diminution très notable des granulations protoplasmiques, constituant ce que nous appellerons plus loin la cytolyse péri-nucléaire. Ces altérations, minimes en apparence,

n'ont pu être interprétées que grâce à l'étude que nous avons faite des lésions expérimentales du rein.

Lésions obtenues par les expérimentations « in vivo ».
(Nos 73, 76, 80.)

Nos expérimentations « in vivo » ont été faites avec les différentes substances toxiques employées avant nous (cantharide, sublimé, acide chromique, toxines, etc.); aussi nous n'insisterons pas sur les effets obtenus par ces intoxications, sauf en ce qui concerne les lésions épithé-



Fig. 3. — Troisième stade de la cytolyse protoplasmique.

liales qu'il nous a été permis de préciser grâce à notre technique spéciale.

Nous avons pu mettre en relief, en effet, par quels stades successifs passaient les altérations avant de devenir définitives, et ces lésions nous les avons retrouvées quelle que soit la substance néphro-toxique employée.

Dans un premier stade, la cellule a conservé son aspect, son volume et sa forme normales. Elle semble saine en tous points sauf autour du noyau : il existe en effet une véritable auréole péri-nucléaire au niveau de laquelle les granulations ont complètement disparu, tandis que partout ailleurs elles sont restées normales de même que la bordure en brosse et le noyau qui n'ont subi aucune modification.

Dans un deuxième stade, la lésion de l'épithélium attire l'attention au premier coup d'œil, tellement elle est manifeste. Les granulations

ont presque entièrement disparu dans toute l'étendue de la cellule qui a pris un aspect clair tout à fait spécial. L'épithélium est alors constitué de la façon suivante : on voit tout d'abord une bordure en brosse très bien conservée, volumineuse, arborescente; une membrane basale très fortement colorée en rouge et au niveau de laquelle persiste une bande peu épaisse de granulations ; entre cette bande basale et la bordure en brosse, existe un grand espace clair dans lequel on reconnaît le noyau mais où l'on ne retrouve plus de granulations protoplasmiques.

Dans un troisième stade, le stroma cellulaire n'a pas plus résisté que les granulations; on constate alors que les tubes contournés ne sont plus tapissés par un épithélium continu, et dans leur lumière on trouve pêle-mêle des débris de stroma cellulaire, de noyaux et de brosses.

Il est à noter que dans les deux premiers stades de cytolyse protoplasmique la bordure en brosse persiste, et nos travaux nous autorisent à admettre que jusqu'à ce moment la lésion est réparable. Au troisième stade, au contraire, quand la brosse a disparu, permettant au contenu de la cellule de passer dans la lumière des tubes, à ce moment la lésion est devenue irréparable.

Expérimentations « in vitro ». (Nos 81, 82, 83.)

L'action qu'exerce une substance toxique injectée sous la peau ou dans le torrent circulatoire est très complexe, et l'on peut se demander si les lésions rénales sont produites par action directe de la substance sur le rein, ou par action indirecte, le poison agissant d'abord sur les albuminoïdes du sang, sur le foie, etc., qui secondairement retentissent sur le rein.

C'est pour éviter ces causes d'erreurs expérimentales que nous avons eu recours à notre méthode d'étude « in vivo », qui n'est d'ailleurs qu'une application au tissu rénal de la méthode employée pour l'étude de l'hémolyse. Il fallait donc, pour que la méthode fût applicable, connaître une solution salée dans laquelle les épithéliums conservent leur forme et leur structure, solution réno-conservatrice, afin de voir ensuite si l'adjonction de substances toxiques avait une action nocive sur le rein.

Après bien des tâtonnements nous avons pu établir qu'une solution de chlorure de sodium congelant à — 0°78 constitue un milieu éminemment réno-conservateur, dans lequel on peut laisser une demi-heure et même une heure les fragments de rein avant de les fixer, sans que les épithéliums des tubuli contorti soient altérés.

Nous verrons au chapitre de physiologie pathologique les applications

nombreuses auxquelles a pu nous conduire cette méthode, mais dès maintenant nous pouvons dire qu'elle nous a permis de prouver que parmi les substances qui lèsent les reins des animaux auxquels on les injecte, les unes sont directement, les autres indirectement toxiques.

Prenons pour exemple le sublimé ou l'acide chromique : ajoutés même à très faible dose à la solution réno-conservatrice, ils causent des lésions très accentuées de l'épithélium des tubes contournés; on peut donc dire que ces substances sont directement toxiques pour le rein.

Les résultats obtenus sont tout différents si nous prenons la toxine diphtérique : on sait que son injection sous-cutanée ou intra-vasculaire aux animaux produit des lésions rénales très marquées. Or nous avons pu constater que l'adjonction de cette toxine à la solution réno-conservatrice ne détermine pas de lésions rénales, pourvu que le point cryoscopique de la solution reste à — 0°78. Nous avons donc là un exemple de substance indirectement toxique pour le rein.

Nous sommes arrivé ainsi à cette conclusion : qu'il faut réserver le nom de poisons ou de sérums néphro-toxiques à ceux-là seuls qui ont une action directe sur le rein.

Notre méthode d'étude *in vitro* nous a conduit à faire cette distinction et nous allons voir les notions de physiologie pathologique qu'elle nous a permis de préciser.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Action nocive du chlorure de sodium sur l'épithélium rénal.

(Nos 81, 82.)

Les travaux récents entrepris sur le rôle du chlorure de sodium dans la production des œdèmes et de l'albuminurie des brightiques ont mis à l'ordre du jour la question de savoir si les solutions de NaCl ont une action toxique sur l'épithélium rénal : en présence des opinions contradictoires qui étaient données à ce sujet, nous avons cherché à préciser cette étude par des expérimentations *in vitro* et *in vivo* qui, jointes à nos constatations cliniques, nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

Tout d'abord nos résultats obtenus *in vitro* nous permettent d'affirmer que les solutions de chlorure de sodium n'ont pas — comme on l'avait prétendu — une action toxique spécifique sur l'épithélium rénal. En revanche, les milieux salés exercent une action osmo-nocive des plus nettes sur cet épithélium, quand elles ne sont pas au degré de concen-

EXPLICATION DE LA PLANCHE X

Fig. 1. — Coupe d'un rein normal de lapin, dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans un liquide salé congelant à — 0°,78.

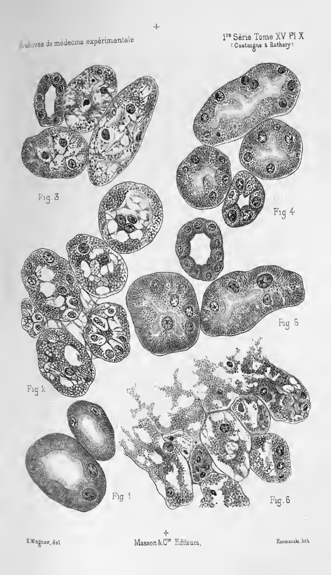
Fig. 2. — Coupe d'un rein normal de lapin, dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans un liquide salé congelant à — 0°,40.

Fig. 3. — Coupe d'un rein normal de lapin, dont les fragments ont séjourné trois quarts d'heure dans du sérum provenant d'un convalescent de néphrite scarlatineuse; le point cryoscopique de ce sérum était de — 0°,60 et a été ramené à 0°,78.

Fig. 4. — Coupe d'un rein normal de cobaye, dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans du sérum de lapin normal dont le point cryoscopique a été ramené à — 0°,78.

Fig. 5. — Coupe d'un rein normal de lapin, dont les fragments ont séjourné trois quarts d'heure dans du sérum humain provenant d'un sujet normal; le point cryoscopique de — 0°,52 fut ramené à — 0°,78.

Fig. 6. — Coupe d'un rein normal de cobaye, dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans du sérum néphrotoxique de lapin traité par des injections de rein de cobaye; le point cryoscopique avait été ramené à — 0°,78.



K.Wagner, del
Masson & Cie Editeurs.
Karmanski lith.

tration représenté par un point de congélation de — 0°78; tandis que la solution qui a ce point cryoscopique est — comme nous l'avons déjà dit — réno-conservatrice.

Nos expériences *in vivo*, de même que les constatations cliniques, sont plus délicates à interpréter; mais si l'on veut s'abstenir de toute théorie, les faits acquis peuvent être résumés simplement en ce qui concerne les régimes de déchloruration et d'hyperchloruration.

Au point de vue de l'action expérimentale et clinique des régimes de déchloruration, les animaux auxquels nous avons fait ingérer exclusivement du pain non salé et de l'eau sont devenus albuminuriques; quand nous les avons sacrifiés, nous avons constaté des lésions très nettes de l'épithélium des tubes contournés. De même nous avons pu constater l'apparition de l'albuminurie chez un étudiant en médecine — n'ayant jamais eu aucun symptôme d'affection rénale — et qui de lui-même s'était soumis au régime achloruré. A l'inverse de ces données expérimentales et cliniques, nous devons noter que la cure de déchloruration a, comme l'ont montré MM. Widal et Javal, une excellente action sur les sujets atteints de néphrite avec gros œdème et albuminurie abondante; l'un et l'autre de ces symptômes diminuent sous l'influence d'une alimentation peu ou pas chlorurée.

En ce qui concerne l'hyperchloruration, les injections de sérum faites à des animaux provoquent de l'albuminurie et des lésions rénales si elles sont fréquemment répétées ou abondantes, ou bien encore si le liquide est à un degré de concentration trop élevé; ajoutons que nous avons pu constater aussi des résultats analogues à la suite d'absorption gastro-intestinale de grandes quantité de solutions salées. Mais il convient de dire que cet effet nocif de l'hyperchloruration est beaucoup moins marqué sur les sujets sains que dans les cas où les reins sont antérieurement lésés: en effet, les mêmes petites injections de sérum qui sont inoffensives pour un animal sain font augmenter l'albuminurie et peuvent même déterminer des accidents mortels chez des animaux déjà porteurs de lésions rénales.

Ces derniers faits expérimentaux sont à mettre en regard des observations cliniques concernant le rôle nocif de NaCl chez les brightiques. Aussi cette nocivité — pour ne pas être due à une action toxique, mais à un effet mécanique direct ou indirect — n'en mérite pas moins d'être prise en considération, à tel point même que, selon nous, *il convient d'être extrêmement réservé en ce qui concerne les essais cliniques ou thérapeutique d'hyperchloruration chez les brightiques.*

Toxicité de l'émulsion rénale. (N°s 72, 74, 75.)

Les essais d'opothérapie rénale rendaient très importante l'étude expérimentale de l'action qu'exerce l'émulsion rénale sur la structure et la fonction des reins de l'animal auquel on l'injecte.

Nos expériences ont été faites de la façon suivante : nous avons préparé l'émulsion rénale en broyant le rein avec l'appareil stérilisable de Néfédieff, et il nous a été facile d'injecter cette préparation dans le péritoine des animaux. Nous avons pu ainsi étudier les effets produits par l'injection d'émulsion rénale provenant d'un animal de même espèce, ou d'une espèce différente ; nous avons même cherché à savoir quels effets on obtenait en injectant à un animal le suc provenant d'un de ses propres reins enlevés par néphrectomie.

Les résultats obtenus sont des plus concordants et montrent l'action toxique de ces différentes injections.

Si en effet on injecte une dose trop forte (plus d'un rein de cobaye à un lapin, par exemple), l'animal meurt dans les vingt-quatre heures après avoir présenté des flots d'albumine dans les urines, et ses reins présentent des lésions très manifestes.

Même à faible dose, les animaux supportent très mal les injections d'émulsion rénale, comme en fait preuve la diminution progressive de poids, avec adynamie progressive, aboutissant plus ou moins rapidement à la mort. Le rôle que jouent les altérations rénales dans les accidents terminaux est affirmé par l'albuminurie constante, les accidents convulsifs fréquents et les lésions rénales trouvées à l'autopsie, analogues à celles que nous avons décrites sous le nom de cytolyse protoplasmique.

Notons enfin que les animaux auxquels nous avons fait des néphrectomies unilatérales simples ont tous survécu, tandis que nous avons vu succomber avec des symptômes rénaux ceux auxquels, après la néphrectomie, on avait injecté l'émulsion de leur propre rein, et à leur autopsie nous avons constaté des altérations manifestes de leur rein. Nous avons ainsi montré le pouvoir toxique du parenchyme rénal et nos expériences ont d'ailleurs été confirmées depuis lors par celles de MM. Albarran et Léon Bernard.

C'est là, nous semble-t-il, une notion très importante en pathologie rénale, et nous verrons plus loin toutes les conséquences qui en découlent au point de vue de la physiologie pathologique.

Mais, de plus, au point de vue pratique, cette question ainsi envisagée confine de bien près à l'organothérapie. On est en droit de se

demander, en présence des résultats que nous avons apportés, comment il peut se faire qu'on puisse faire appel en thérapeutique à l'opothérapie rénale, du moment que l'émulsion de rein constitue en quelque sorte un poison électif pour cet organe.

Il nous semble que — comme M. Metchnikoff l'admet pour les cyto toxines en général — il y a là une question de quantité; la substance rénale, qui est toxique à fortes doses, pourrait être excito-sécrétoire à doses faibles. Nous touchons là à une série de considérations et de travaux que nous avons envisagés d'une façon connexe avec les précédents, mais nous ne pouvons que les énoncer ici. Leur description ultérieure sera le complément nécessaire de notre étude sur la toxicité de la substance rénale.

Sérums néphrotoxiques. (Nos 74, 83.)

Nous avons étudié le pouvoir toxique du sérum des animaux qui avaient reçu des injections d'émulsion rénale, et nous avons constaté que ce sérum injecté à d'autres animaux donnait lieu à des lésions rénales manifestes se traduisant en clinique par de l'albuminurie, un amaigrissement rapide, quelquefois des crises convulsives; si l'on sacrifie l'animal, on note des lésions très nettes des reins.

Nos expériences *in vivo*, faites avec les sérums des animaux soumis à des injections de substance rénale d'un animal de même espèce ou d'espèce différente, montrent qu'il se développe une substance néphrotoxique dans le sérum de ces animaux. Ce qui ressort aussi avec évidence de nos constatations, c'est que les lésions produites sur les reins par les sérums néphrotoxiques sont absolument de même ordre, quoique de moindre intensité, que les lésions engendrées par les injections intrapéritonéales de substance rénale. La substance toxique pour le rein semble donc être la même dans les deux cas : elle est due à l'action des substances albuminoïdes de l'épithélium des tubes contournés qui, résorbées dans le sang, constituent pour le rein un poison électif.

Étude « in vitro » du pouvoir néphro-toxique des sérums. (No 83.)

A la conception des sérums expérimentalement néphrotoxiques on a pu faire une objection capitale, à savoir que tout sérum injecté à un animal provoquait des lésions rénales et de l'albuminurie; ils seraient donc tous néphrotoxiques.

Il était indiqué, dans ces conditions, d'avoir recours à notre procédé d'étude *in vitro* pour savoir si cette action toxique sur le rein était directe ou indirecte.

Nous avons noté d'abord qu'il est facile de préparer une solution réno-conservatrice avec des sérums normaux, en ramenant — par adjonction de quelques gouttes d'une solution saturée de NaCl — leur point de congélation de — 0°56 à — 0°78.

Ces précautions une fois prises, nous avons opéré avec des sérums normaux et des sérums expérimentalement néphrotoxiques. Nous avons vu ainsi que les sérums normaux de l'homme, du chien, du lapin, du cobaye n'étaient pas nocifs *in vitro* pour les reins de lapin et de cobaye. Nous pouvons opposer à cette absence de pouvoir nocif les altérations manifestes que nous avons constatées sur les fragments de rein qui ont été plongés dans les sérums expérimentalement néphrotoxiques, ramenés à un point de concentration correspondant à — 0°78.

Nous croyons pouvoir conclure de ces expériences, que si l'injection de sérum normal à un animal produit de l'albuminurie, il ne s'agit pas là d'une action toxique de ce sérum sur le rein ; il se passe une action analogue à celle que l'on observe à la suite de l'injection d'eau salée, qui peut, dans certaines conditions, produire de l'albuminurie et des lésions rénales.

Au contraire, l'action des sérums préparés expérimentalement par injection d'émulsion rénale est véritablement toxique pour le rein, et la démonstration que nous en avons donnée par notre procédé d'étude *in vitro* nous semble trancher d'une façon définitive la question encore discutée des sérums néphrotoxiques.

Lésions d'un rein consécutives aux altérations aseptiques ou septiques de l'autre rein. (Nos 69, 70.)

Nous avons pratiqué toute une série de lésions expérimentales d'un seul rein, chez des chiens, des lapins ou des cobayes (ligature unilatérale de l'uretère, de l'artère rénale ou de tout le pédicule ; traumatismes ou lésions toxi-infectieuses d'un seul rein, etc.), et nous avons pu montrer qu'un seul rein lésé peut — de ce fait — produire non seulement des troubles de fonctionnement de l'autre rein (ce que le professeur Guyon avait déjà prouvé), mais aussi des lésions toujours très nettement appréciables.

La pathogénie de ces lésions est facile à comprendre grâce à nos expériences sur la toxicité de la substance rénale. Prenons comme exemple ce qui se passe dans les cas de ligature unilatérale de l'uretère : il est facile de se rendre compte qu'à la suite de cette ligature, il y a désagrégation des cellules nobles du rein au niveau duquel la ligature a porté. Cet épithélium rénal désagrégé se mélange au liquide qui rem-

plit le bassinet et est peu à peu résorbé par la circulation générale, à telle preuve que le rein est assez rapidement transformé en une coque fibreuse ne contenant plus de tissu rénal, qui est forcément parti par la circulation générale puisque l'uretère était lié. Nous admettons — en nous basant sur ce que nous ont appris les injections d'émulsion rénale — que ce sont les produits provenant de la désintégration des cellules nobles du rein qui produisent les lésions de l'autre rein.

Néphrites primitivement unilatérales. (N°s 70, 75.)

Les auteurs qui se sont occupés du traitement chirurgical des néphrites et en particulier M. Pousson ont insisté sur la fréquence des néphrites unilatérales et sur la nécessité de les traiter chirurgicalement.

Nous avons cherché à savoir dans quelles proportions existent ces néphrites unilatérales, et pour cela nous nous sommes adressé aux constutations anatomiques et expérimentales.

Pour interpréter nos résultats anatomiques, il faut d'abord établir une distinction entre les lésions rénales produites par voie ascendante, et celles qui sont causées par toxi-infection sanguine, et dans ces dernières il faut encore séparer les néphrites toxiques (que la substance toxique soit un poison ou une toxine microbienne) d'avec les infections suppurées du rein.

Nous n'insisterons pas sur les cas de néphrite ascendante que nous avons relevés : ils sont de constatation banale. En revanche nous n'avons jamais vu un seul cas de néphrite toxique qui ne fût bilatérale : les lésions trouvées à l'autopsie, dans les faits de ce genre, non seulement siégeaient des deux côtés, mais encore avaient une intensité sensiblement égale sur l'un et l'autre rein.

Les lésions rénales suppuratives dues à une infection sanguine peuvent au contraire être unilatérales, et nous avons observé trois cas de ce genre (fièvre typhoïde, staphylococcie, pneumococcie). La physiologie pathologique nous explique d'ailleurs facilement cette différence entre l'action sur le rein des microbes ou de leurs toxines : le processus lésionnel est loin d'être le même dans les deux cas. Les poisons et les toxines sont, en effet, en dissolution dans le sang, et baignent ainsi d'une façon égale les cellules des deux reins; au contraire, les microbes considérés en dehors de l'action toxique qu'ils peuvent exercer ne produisent des lésions qu'à titre d'embolies, à la condition qu'ils soient en nombre suffisant pour oblitérer un petit vaisseau et pour provoquer ainsi les mouvements de diapédèse qui entraîneront ultérieurement la formation d'un abcès. On comprend donc, pour ces raisons,

que selon l'abondance plus ou moins grande des microbes dans le sang circulant, et selon les conditions variables de l'infection, les lésions suppuratives d'origine sanguine pourront porter sur un seul rein; tandis que, dans le cas d'intoxication hématogène par poisons ou toxines, les lésions seront toujours bilatérales.

Nous pouvons ajouter que nos résultats expérimentaux ont été tout à fait concordants, en nous montrant la possibilité de produire des néphrites unilatérales par infection ascendante et par injection intra-circulatoire de microbes, tandis que les injections de toxines et de poisons ont toujours provoqué des lésions bilatérales.

En somme, les néphrites unilatérales sont rares, mais elles existent et dans ce cas elles entraînent non seulement des troubles fonctionnels, mais encore des lésions de l'autre rein, et pour cette raison ces lésions unilatérales constituent un danger permanent pour l'autre rein. Nous en dirons autant des moignons de reins infectés qu'on laisse trop souvent aux malades à la suite de néphrotomies pour pyo-néphrose; ces reins infectés, peu sécrétants d'ailleurs, sont le siège de résorptions continuelles de déchets épithéliaux et de toxines qui finissent par léser profondément l'autre rein par le mécanisme sur lequel nous avons déjà insisté.

Néphrites chroniques bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein. (N° 78.)

Nous avons rapporté, sous ce titre, l'observation d'une série de malades qui avaient présenté d'abord tous les symptômes d'un rein flottant, d'une hydro-néphrose unilatérale, ou qui avaient eu un violent traumatisme de la région lombaire suivi d'hématurie et d'autres symptômes rénaux. Chez ces différents sujets, nous avons vu ultérieurement se développer tous les signes d'une néphrite chronique que l'autopsie nous a montrée bilatérale.

En nous basant sur les faits expérimentaux que nous avons déjà détaillés, nous sommes en droit d'admettre que chez l'homme comme au cours de nos expérimentations, lorsqu'il y a une lésion traumatique du rein, il se produit de ce fait une destruction de nombreux éléments épithéliaux dont les produits de désintégration passent en totalité ou en partie (selon les cas) dans la circulation générale et vont produire des lésions rénales, qui, à la longue, se manifesteront en clinique par tous les signes de la néphrite chronique.

Hérédité rénale expérimentale et humaine. (N° 84.)

L'ensemble des faits cliniques et expérimentaux que nous venons de rapporter nous montre qu'à la suite d'une lésion rénale il passe dans le sang du sujet des produits de désintégration de l'épithélium, qui constituent un poison électif pour les reins.

On conçoit que si ces altérations se produisent chez une femme enceinte ou une femelle pleine, les produits de conception qui sont nourris par le sang maternel néphro-toxique pourront présenter à leur naissance des lésions des reins; et c'est de cette façon que nous expliquons l'existence d'altérations rénales congénitales.

Nous avons d'ailleurs démontré la réalité de ce passage des substances néphro-toxiques de la mère au fœtus, en examinant par notre procédé *in vitro* l'action du liquide amniotique sur des fragments de rein qui y sont plongés. Nous avons constaté que ce liquide, lorsqu'il est normal, est réno-conservateur, surtout si on le raméne à une concentration correspondant au point de congélation de — 0°78. Que si, au contraire, on préléve le liquide amniotique d'une femelle à laquelle on a fait des injections d'émulsion rénale, ou chez laquelle on a produit des lésions rénales expérimentales, on constate que ce liquide est fortement néphro-toxique *in vitro* comme d'ailleurs *in vivo* : ce qui montre bien la réalité de l'explication que nous avons donnée, pour comprendre les lésions rénales d'origine congénitale.

Ces lésions, nous les avons constatées expérimentalement chez des petits cobayes, chiens ou lapins nés de méres qui avaient reçu pendant leur grossesse des injections soit d'émulsion rénale, soit de sérums néphrotoxiques, ou qui présentaient avant d'être pleines des lésions chroniques des reins. Nous avons pu étudier aussi des lésions analogues chez des enfants nés de méres atteintes d'une affection chronique des reins.

Dans ces différents cas anatomo-cliniques ou expérimentaux, nous avons montré que les lésions constutées sont des deux ordres : les unes épithéliales rappelant l'aspect des altérations aiguës par néphrotoxines, les autres interstitielles ressemblant à l'aspect histologique qu'offrent les néphrites interstitielles à leur début.

Toutes ces notions sur l'anatomie pathologique et la pathogénie de l'hérédité rénale nous permettront de mieux expliquer la pathogénie de l'état morbide que nous décrirons plus loin, sous le nom de Débilité Rénale.

SÉMÉIOLOGIE

Épreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale.
(Nos 5, 10, 12, 17, 19, 21, 22, 24, 60, 62, 68.)

Nous n'insisterons pas très longuement sur l'ensemble des travaux que nous avons publiés sur l'épreuve du bleu de méthylène, car cette épreuve est devenue classique à l'heure actuelle et se trouve décrite avec détails dans tous les traités classiques au point de vue de sa technique et de ses applications.

Rappelons cependant qu'en 1897, lorsque avec M. Achard nous avons publié nos premiers travaux sur la question, les moyens d'apprécier les fonctions rénales se bornaient à l'examen chimique et physique des urines et à l'étude de leur toxicité. Notre méthode eut le mérite de constituer la première tentative pratique pour apprécier plus directement les fonctions rénales : elle devait être complétée ultérieurement par d'autres procédés et en particulier par l'étude cryoscopique des urines qui sont venus confirmer, dans leurs grandes lignes, les résultats que nous avions signalés.

Nous rappellerons brièvement en quoi consiste l'épreuve du bleu de méthylène, d'ailleurs des plus simples; il suffit, en effet, d'injecter au malade 1 centimètre cube d'une solution de bleu de méthylène à 1/20, et de surveiller la durée, le rythme et la quantité de l'élimination.

Quant aux renseignements que l'on doit demander à cette épreuve, ils sont basés sur les constatations cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentales que nous avons faites; nous résumions de la façon suivante ces notions, dans notre propre thèse :

Le bleu de méthylène injecté sous la peau d'un sujet même normal, est toujours — du moins pour les doses habituelles — réduit par le sang et transformé en un leucodérivé. C'est le rein qui se charge ensuite de transformer en substance colorante ce dérivé incolore du bleu. L'élimination de la matière colorante par l'urine est uniquement facteur de l'état anatomique ou fonctionnel du rein, et jamais de l'activité réductrice des humeurs. Si la substance colorante n'est pas éliminée en nature, mais sous forme de chromogène; si elle ne colore pas l'urine dans les délais normaux, ou avec son rythme habituel : c'est le rein seul qu'il faut incriminer.

L'expérimentation, la clinique et l'anatomie pathologique nous ont appris que l'élimination retardée, lente et prolongée indique un trouble fonctionnel ou une altération des glomérules et des vaisseaux. Le passage

rapide et massif du bleu dans les urines, quand il existe en même temps des symptômes de néphrite, coïncide le plus souvent avec des altérations profondes des épithéliums nobles du rein. L'élimination du bleu sous forme presque exclusive de chromogène, mais dans les délais normaux, se rencontre en général dans les troubles fonctionnels passagers du rein; l'épreuve du bleu peut donc, si elle est bien interprétée, renseigner non seulement sur la perméabilité rénale proprement dite, mais encore sur la fonction des épithéliums rénaux et le pouvoir oxydant du rein.

L'étude de la perméabilité rénale dans les diverses maladies a donné des résultats dont les *accoucheurs* ont déjà profité pour interpréter le degré de gravité de l'albuminurie pendant la grossesse et pour rectifier la pathogénie de l'éclampsie, qui semble ne pas devoir être attribuée à une lésion primitivement rénale.

Les *chirurgiens* ont demandé à l'épreuve du bleu, associée ou non au cathétérisme de l'uretère ou aux autres procédés de séparation des urines, de leur indiquer comment fonctionne un des reins, quand l'autre est atteint de tuberculose, de pyo-néphrose, de cancer, etc.; ils arrivent ainsi à poser des indications opératoires beaucoup plus précises.

Dans les maladies médicales, l'étude systématique de la perméabilité rénale nous a permis de montrer que :

a) Dans les néphrites interstitielles, l'élimination du bleu de méthylène est en général retardée et prolongée, notion qui a été confirmée, à l'heure actuelle, dans des milliers d'observations venant de tous les points du monde médical.

b) Dans les néphrites parenchymateuses, l'état de la perméabilité du rein a donné lieu à de nombreuses discussions; pour nous, d'après nos observations, il ne nous semble pas douteux que certaines néphrites cliniquement parenchymateuses présentent une élimination rapide et massive du bleu.

Mais, dans d'autres cas, où le diagnostic clinique est le même, l'élimination est cependant tardive et longtemps prolongée, avec passage de la matière colorante presque exclusivement sous forme de bleu. On ne peut pas dire, cependant, dans ces cas, qu'il s'agisse de néphrites parenchymateuses, devenues secondairement interstitielles; car nous avons vu des néphrites parenchymateuses éliminer le bleu de cette façon, dès le début de leur évolution. Nous croyons donc que, jusqu'à présent tout au moins, la division en néphrites épithéliales et interstitielles doit être basée exclusivement sur la clinique, et qu'il n'est pas plus juste de l'étayer sur la physiologie pathologique que sur l'aspect des lésions.

c) Les néphrites aiguës s'accompagnent presque toujours de troubles de la perméabilité rénale variant, sans doute, selon que les lésions portent principalement sur les glomérules ou sur les épithéliums. L'épreuve du bleu de méthylène pratiquée systématiquement pendant la convalescence permet de savoir comment évoluent les lésions rénales et quel régime on peut permettre au malade.

d) L'étude de la perméabilité rénale dans les infections, les intoxications et les maladies les plus diverses nous a permis de montrer que la perméabilité rénale décelée par l'épreuve du bleu met en relief un élément de pronostic indépendant des autres facteurs de gravité étudiés habituellement dans les toxi-infections, et que les troubles de la perméabilité rénale ne varient nullement d'une façon parallèle à la fièvre, à la dyspnée, à l'insuffisance cardiaque, à l'albuminurie, etc.

Si maintenant nous cherchons à résumer à grands traits les services qu'a déjà rendus et que peut rendre l'épreuve du bleu, nous voyons que :

Au point de vue pathogénique, elle a mis en relief deux constatations bien inattendues : à savoir que toutes les lésions du rein ne s'accompagnent pas de troubles de la perméabilité rénale, et qu'en revanche les fonctions d'excrétion du rein peuvent être entravées en dehors de toute lésion rénale; il s'agit là de troubles fonctionnels et passagers dont nous croyons avoir bien démontré l'existence. C'est encore l'épreuve du bleu de méthylène qui a contribué à mettre en relief ce point essentiel de la pathogénie des urémies tant aiguës que chroniques, à savoir que l'imperméabilité rénale n'était qu'un des nombreux facteurs qui concourent à la production de l'urémie. C'est lui qui donne au syndrome sa signature pathogénique, mais quelquefois il peut cliniquement passer au second plan.

Au point de vue clinique, l'épreuve est un excellent moyen de diagnostic des néphrites interstitielles latentes ou masquées par une cardiopathie. Elle permet aussi d'interpréter la valeur pronostique des différents types d'albuminurie, de surveiller l'évolution des lésions de la néphrite aiguë et des congestions rénales survenues au cours des maladies infectieuses. Si les troubles de la perméabilité rénale persistent longtemps après le début de la convalescence, on doit même, en l'absence d'albuminurie, redouter le passage des lésions à l'état chronique.

Le régime alimentaire doit, de même, être modifié d'après l'état de la perméabilité du rein; si elle est normale ou exagérée, il est inutile, malgré une albuminurie abondante, de maintenir les malades au régime lacté exclusif. Si l'élimination du bleu est prolongée sans qu'il y ait de

retard dans l'apparition du bleu, on pourra encore permettre un régime lacté mitigé; que si, au contraire, le retard et la prolongation sont associés, on doit redouter l'apparition de l'urémie pour la moindre cause d'intoxication surajoutée et surveiller par conséquent de très près le régime.

Ces conclusions que nous tirions dans notre thèse, d'un très grand nombre de constatations anatomiques, cliniques et expérimentales, ont été confirmées par un très grand nombre de médecins français et étrangers qu'il nous est impossible de citer ici. Rappelons cependant que nous avons publié avec X. Bender une revue générale sur « l'épreuve du bleu de méthylène d'après les travaux étrangers » : nous avons montré combien la méthode avait été étudiée et appréciée par les médecins de tous les pays, et nous terminions en résumant un article d'un savant russe, Pedenko, qui après une longue et consciencieuse étude basée sur de très nombreux faits anatomiques et cliniques arrive à ces conclusions qui se rapprochent beaucoup des nôtres : « L'élimination du bleu, dit-il, dépend de l'état anatomique du rein et dans les différentes formes de néphrite se manifeste le plus souvent d'après la règle suivante : plus les lésions de l'appareil rénal sécréteur sont profondes et étendues, plus marqués sont les troubles de l'élimination du bleu (début maximum et durée). En somme, l'épreuve du bleu peut rendre de grands services à la clinique; son importance diagnostique principale consiste dans la possibilité de reconnaître dans tous les cas la néphrite interstitielle qui, fréquemment, dans sa forme latente, peut passer inaperçue. Quant à sa valeur pronostique, elle se tire de la possibilité que l'on a, par cette méthode, de se faire une idée de la profondeur et de l'élection du processus pathologique rénal ».

CLINIQUE

Rôle de la tuberculose dans la production des lésions rénales.

(Nos 26, 66.)

Nous avons publié deux observations qui ont contribué à mettre en relief le rôle que peut jouer la tuberculose dans la production de lésions rénales qui, en clinique, peuvent se traduire par les symptômes les plus variés.

Notre premier cas (en collaboration avec M. Chauffard) est une observation d'une forme très exceptionnelle de granulie rénale ayant évolué sous les apparences d'une néphrite chronique lente à forme cachectique.

A l'autopsie, outre des lésions tuberculeuses anciennes des deux sommets, on trouve des reins énormes, présentant dans toute l'étendue de la substance corticale, et non ailleurs, un semis confluent de petites granulations d'un blanc jaunâtre, serrées les unes contre les autres et sans interposition apparente de rein resté sain. On croirait, en présence d'une pareille lésion, qu'une injection massive de culture bacillaire a été poussée en même temps dans les deux artères rénales et est venue s'arrêter dans les zones où la vascularisation est à la fois le plus riche et le plus active. C'est comme la reproduction chez l'homme des lésions de granulie rénale, que Borrel a obtenues expérimentalement par injection artérielle.

Notre seconde observation (en collaboration avec M. Marcel Labbé) concerne un de ces cas que l'on est convenu d'appeler néphrite parenchymateuse, en réservant à cette appellation une signification purement clinique; c'est dire qu'il s'agissait d'un malade présentant de l'anasarque, des urines rares et très albumineuses, et dont le sérum était lactescent; comme il était impossible de trouver par le seul examen clinique la cause de cette néphrite, nous eûmes recours aux procédés de laboratoire que l'on met habituellement en œuvre pour dépister la tuberculose. La réaction fébrile à la tuberculine fut, en particulier, des plus nettes, et nous avons pu — pour cette raison — ranger cette observation dans le groupe des néphrites parenchymateuses d'origine tuberculeuse, décrites par MM. Landouzy et Léon Bernard.

Débilité rénale (sa conception générale). (N°s 84, 88.)

On emploie le terme de « débilité » en parlant d'un organisme pour exprimer le faible degré de son énergie vitale; on dit de même selon la définition de Dechambre qu'une constitution est débile « quand l'ensemble des conditions organiques dont dépend la santé ne paraît pas offrir une résistance suffisante aux maladies ».

Nous avons cru pouvoir, par analogie, employer l'expression inusitée de « débilité rénale » pour qualifier un état morbide particulier des reins qui est essentiellement caractérisé par ce fait, que ces organes n'offrent plus une résistance suffisante aux infections et aux intoxications et laissent filtrer de l'albumine dans les urines, sous l'influence de la cause la plus légère.

Cnnstatatinns oliniques qui nnua ont amené à admettre l'existence de la débilité rénale. (Nos 84, 88.)

Nous sommes arrivé à cette conception de la débilité rénale par l'étude attentive des conditions dans lesquelles survient l'albuminurie chez les sujets qui sont soumis à une infection ou à une intoxication légère.

C'est l'albuminurie post-chloroformique qui nous a fourni le champ d'étude le plus vaste, le plus intéressant et aussi le plus scientifique; car cette intoxication chloroformique que l'on produit chez un sujet dont on a pu étudier les fonctions vitales a la valeur d'une expérience très précise.

Dans notre statistique qui porte sur plus de 400 cas, 13 p. 100 des sujets chloroformés présentèrent de l'albuminurie passagère à la suite de leur inhalation toxique; et l'observation complète des malades, les détails de leur chloroformisation montrent qu'on ne peut pas incriminer la quantité de chloroforme inhalé, pas plus que la région sur laquelle a porté l'opération. Nous avons éliminé, de même, les cas dans lesquels l'albuminurie pouvait être attribuée à une maladie bien classée des reins ou à une insuffisance cardiaque ancienne ou passagère. De telle sorte que pour rendre compte de ce fait que 13 malades sur 100 présentent de l'albumine alors que les 87 autres n'en ont pas, nous ne voyons qu'une seule explication plausible : la prédisposition morbide des reins.

Ajoutons, d'ailleurs, que nous avons pu donner une démonstration de ce qui n'était jusqu'alors qu'une hypothèse admise par exclusion des autres causes : sur 50 malades devant être chloroformés, il nous fut possible — par la recherche des signes que nous décrirons comme révélateurs de la débilité rénale — d'annoncer à l'avance quels étaient ceux qui présenteraient de l'albuminurie post-chloroformique.

Une fois en possession de notions aussi précises fournies par la chloroformisation, nous avons pu comprendre et expliquer une série de faits cliniques dont la constatation nous avait toujours surpris, à savoir pourquoi certains sujets ont de l'albuminurie au cours d'infections légères : c'est ainsi, par exemple, que si nous nous en rapportons aux statistiques si parfaites de M. Roger, 11,7 p. 100 des rougeoleux, 12,7 p. 100 des sujets atteints d'amygdalites cryptiques, 10,1 p. 100 de malades présentant une angine érythémateuse eurent de l'albumine.

Nous avons nous-même observé une série de faits qui permettent d'éliminer deux hypothèses pathogéniques qui se présentent immédiatement à l'esprit (à savoir que l'albuminurie de ces sujets peut être due à une forme un peu plus grave de la maladie ou à ce que les anciens

auteurs appelaient le génie épidémique); dans le service de la crèche de l'hôpital Tenon, nous avons pu étudier deux petites épidémies nosocomiales de rougeole et de varicelle : dans la première série de faits, 3 enfants sur 15, et dans la seconde 2 sur 12, eurent de l'albumine sans qu'il fût possible d'invoquer d'autres causes que la prédisposition morbide.

De même nous avons pu étudier à l'infirmerie régimentaire une épidémie d'oreillons survenue dans le même casernement : successivement 120 hommes furent atteints, dont huit seulement eurent de l'albuminurie, sans qu'on puisse incriminer une infection plus intense; ajoutons que d'ailleurs nous avons pu examiner ultérieurement quatre d'entre eux, et nous avons constaté chez eux tous les symptômes révélateurs de la débilité rénale.

Ainsi, l'étude complète des conditions dans lesquelles se produit l'albuminurie amène forcément à admettre une « prédisposition rénale ». Il nous faut maintenant chercher à préciser ce qu'est cette prédisposition.

Description de la débilité rénale. (Nos 84, 88.)

Selon nous la débilité rénale est un état morbide bien caractérisé, ayant une étiologie, une anatomie pathologique, des symptômes et une évolution qui lui appartiennent en propre.

Au point de vue étiologique, elle est surtout héréditaire mais peut — dans certaines conditions — être acquise. Quand elle est héréditaire elle peut être la seule tare morbide, ou être associée à la goutte, la tuberculose, le nervosisme, la cholémie, etc.; et ces associations font varier, comme nous le verrons, le tableau clinique.

L'anatomie pathologique peut être comprise en nous reportant aux examens histologiques du rein congénitalement lésé dont nous avons parlé plus haut. Il est évident que l'imprégnation « in utero » des reins par les poisons néphro-toxiques d'origine maternelle, et surtout les lésions indélébiles du tissu interstitiel, — quelque peu étendues qu'elles puissent être, — sont une cause d'infériorité physiologique pour les reins qui en sont atteints et constituent le substratum anatomique de la débilité rénale.

Au point de vue clinique il s'agit ordinairement de sujets malingres, mal développés, et l'on apprend par un interrogatoire sommaire qu'ils ont présenté de l'albuminurie à plusieurs reprises à l'occasion d'un écart de régime, d'une infection ou d'une intoxication légère : on doit toujours penser alors à la débilité rénale. Mais on pourra se trouver en

présence d'un sujet chez lequel on n'aura jamais recherché l'albuminurie au cours des différentes circonstances pathologiques que nous venons d'énumérer ; aussi avons-nous cherché à établir une série de *symptômes révélateurs de la débilité rénale* ; nous avons étudié à ce point de vue les injections sous-cutanées d'ovo-albumine, l'absorption à jeun de blancs d'œufs et l'épreuve de la chlorurie alimentaire : nous sommes arrivés à cette conclusion que les sujets chez lesquels on constate de l'albuminurie à la suite de ces différentes épreuves doivent être considérés comme ayant les reins débiles.

L'évolution constitue un des chapitres les plus intéressants, et, quoique nous n'observions guère que depuis cinq ou six ans les cas les plus anciens, nous pouvons déjà préciser des modes évolutifs différents.

Tout d'abord, il nous faut dire que nous n'avons jamais vu un sujet qui, après avoir été reconnu par nous comme atteint de débilité rénale, soit revenu à un état physiologique normal : ils continuent tous à présenter à l'heure actuelle de l'albuminurie provoquée sous l'influence de la moindre cause, et notamment à la suite des épreuves révélatrices.

Parmi ces sujets, le plus grand nombre sont restés au stade de débilité rénale pure et simple ; — quelques-uns sont devenus des albuminuriques permanents sans qu'on puisse déceler chez eux le moindre trouble de la perméabilité rénale ou le moindre signe de néphrite ; — certains de ceux qui étaient devenus ainsi des albuminuriques permanents pendant des semaines et des mois ont rétrogradé sous l'influence des causes les plus variables et sont revenus au stade primitif; enfin trois des malades que nous avons en observation présentent à l'heure actuelle le tableau clinique complet de la néphrite interstitielle : nos constatations ultérieures pourront seules nous apprendre dans quelles proportions les néphrites sont l'aboutissant de la débilité rénale. Pour l'instant nous avons tendance à croire que beaucoup des sujets qui en sont atteints éviteront les néphrites s'ils ne sont pas soumis à trop d'intoxications ou d'infections et s'ils ont une bonne hygiène ; ce dont nous sommes sûr, en revanche, pour l'avoir observé, c'est que si les malades sont soumis à une intoxication nocive (s'ils deviennent peintres en bâtiments comme dans deux de nos cas), très rapidement ils présenteront tout le syndrome de la néphrite atrophique. Ce dont nous sommes persuadé aussi, c'est que les nombreux malades qui sont atteints de néphrite interstitielle sans qu'on puisse en préciser la cause présentaient tous les attributs de la débilité rénale; et c'est pour cette raison que leurs lésions des reins se sont développées à bas bruit, sous l'influence d'infections insignifiantes ou de très légères intoxications.

La notion de débilité rénale permet de classer toutes les albuminuries qui, pour les auteurs classiques, ne sont pas d'origine rénale.
(N° 84.)

Nous avons cherché à montrer que toute une série de formes d'albuminurie encore discutées au point de vue pathogénique sont très faciles à expliquer et à grouper, si l'on veut bien admettre que ce sont des formes cliniques de la débilité rénale.

L'albuminurie dite physiologique de Gigon, Leube, Senator, etc., ne prête plus à discussion si l'on admet l'état morbide que nous venons de décrire. Il s'agit, dans ces cas, de sujets atteints de débilité rénale qui, à l'occasion d'une fatigue, ont de l'albuminurie passagère.

L'albuminurie digestive est susceptible de la même explication : les reins, parce qu'ils sont débiles, laissent passer de l'albumine à l'occasion d'un écart de régime.

Dans les albuminuries cycliques, l'albumine apparaît dans les urines au moment de la digestion du repas de midi, et quelquefois aussi de celle du soir. Nous admettons la théorie de Teissier qui incrimine un fonctionnement exagéré du foie ; mais nous croyons que si les produits d'origine hépatique déterminent de l'albuminurie, c'est que le rein est débile ; et quant au moment de l'apparition de l'albumine dans les urines, il s'explique par ce fait que c'est pendant la période digestive que les substances d'origine hépatique passent avec le plus d'intensité dans la circulation (Gilbert et Lereboullet). C'est le plus souvent l'adjonction de l'hérédité goutteuse à la débilité rénale qui causera ce type clinique.

La forme rénale de l'ictère acholurique décrite par Gilbert et Lereboullet trouvera de même son explication dans l'association de l'état morbide que nous avons décrit, avec la cholémie ; c'est d'ailleurs l'opinion qu'ont exprimée eux-mêmes ces auteurs en disant que « les malades atteints sont héréditairement prédisposés au trouble rénal ».

Toutes les albuminuries intermittentes et minima des jeunes gens, les albuminuries de croissance, les albuminuries héréditaires et familiales dans leur forme bénigne ou grave ne sont pour nous que des cas de débilité rénale pure ou associée à l'arthritisme ou à la cholémie.

L'albuminurie præ-tuberculeuse de Teissier mérite d'être décrite à part en raison de la gravité de son pronostic, mais en réalité elle trouve son explication dans l'action qu'a la tuberculine sur le rein débile ; et cette altération antérieure du rein n'est pas — selon nous — étrangère au pronostic grave de la tuberculose qui a un semblable début.

L'albuminurie ortho-statique enfin, dont la nature a été si discutée dans ces dernières années, est expliquée par l'association de l'hérédité névropathique et rénale. Chez ces sujets, en raison de leurs prédispositions nerveuses, il se produit des troubles vaso-moteurs par suite de la station debout, et les troubles circulatoires produisent de l'albuminurie parce que les reins sont débiles.

De cette façon, la notion de débilité rénale permet de classer des variétés d'albuminurie dont, selon l'expression de Brault, « le mécanisme était indéterminé et dont la pathogénie apparaissait des plus complexes parce qu'on les rencontrait tantôt indépendantes de toute lésion rénale appréciable en clinique (Merklen, Claude), tantôt au contraire comme reliquat ou avant-coureur d'une néphrite (Achard et Lœper, Méry, Rendu, etc.).

Ces contradictions apparentes s'expliquent, si l'on veut bien admettre avec nous que ces variétés d'albuminurie ne sont que des formes cliniques de la débilité rénale dont elles ne diffèrent que par des modes particuliers dans l'élimination de l'albumine, qui trouvent leur explication dans des associations morbides héréditaires. Rien donc d'étonnant, dans ces conditions, à ce que ces albuminuries puissent ne s'accompagner d'aucun trouble de la perméabilité, ou bien au contraire exister en même temps que d'autres signes de néphrite; en cela, elles affectent absolument l'évolution de la débilité rénale à laquelle on doit les rattacher.

Conclusions pratiques tirées de la connaissance de la débilité rénale.
(N° 84.)

Nous avons vu que la notion de débilité rénale permet de classer des variétés d'albuminurie qui paraissaient jusqu'alors bien peu se relier entre elles, et de ce fait seul elle aurait le droit de prendre un rang important en pathologie rénale.

Mais ce serait une erreur de ne voir là qu'un moyen commode de classer les formes diverses de l'albuminurie, il faut considérer la débilité rénale comme un type morbide bien spécial, puisqu'il a son anatomie pathologique, son étiologie, ses symptômes et son évolution qui lui appartiennent en propre.

La possibilité de reconnaître cet état morbide grâce à ses symptômes, et surtout grâce à ses signes révélateurs, rapprochée de cet autre fait que les sujets qui en sont atteints sont menacés plus que tous les autres de néphrite interstitielle, pourra donner lieu à des mesures prophylactiques basées sur des données précises, et nous n'hésiterons pas,

pour notre part, à déconseiller le métier de peintre en bâtiments, ou tout autre exposant au saturnisme même peu accentué, à des sujets que nous saurions atteints de cette tare.

L'état pathologique que nous avons essayé de spécifier nous apparaît en quelque sorte, par rapport aux néphrites, de la même façon que les néphrites elles-mêmes, par rapport à l'urémie; toute néphrite prédispose à l'urémie, mais n'y aboutit pas forcément; de même, la débilité rénale prédispose à la néphrite confirmée, mais ne la commande pas forcément, si bien que pour exprimer notre pensée d'une façon encore plus concise, nous dirons que la débilité rénale est en quelque sorte la phase préparatoire des néphrites, de même qu'à leur tour ces dernières constituent la phase préparatoire de l'urémie.

Urémie et insuffisance rénale. (Nos 50, 60.)

A la suite des nombreuses recherches sur les fonctions rénales, on s'est demandé si le rapport entre l'insuffisance rénale et l'urémie est aussi direct qu'on l'avait cru jusqu'alors. Nous avons envisagé cette question dans notre mémoire sur les Urémies Lentes, ainsi que dans notre thèse, et nous allons résumer nos principales conclusions à ce sujet.

La première question que nous nous sommes posée est celle de savoir s'il y a dans tous les cas un certain degré d'insuffisance rénale, quand apparaissent les symptômes urémiques. Après avoir passé en revue toutes nos observations personnelles, examiné les observations de M. F. Widal et de M. Léon Bernard qui admettent que l'urémie peut exister sans aucun trouble de l'excrétion rénale, nous pensions pouvoir conclure ainsi : « En somme, nous n'avons pas eu l'occasion d'observer un seul urémique dont la perméabilité rénale fût normale; nous ne pensons pas que, jusqu'à présent, il existe une seule observation indiscutable de ce genre; aussi nous croyons-nous autorisé à affirmer que l'urémie est toujours commandée par un trouble plus ou moins accentué de la perméabilité rénale. »

La seconde question qui nous semblait importante à résoudre était de savoir s'il y a un parallélisme parfait entre le défaut d'excrétion rénale et l'intensité des accidents urémiques; à ce point de vue les observations abondent (F. Widal, Léon Bernard, observations personnelles); il n'est pas douteux que l'urémie peut manquer alors que les symptômes d'insuffisance rénale sont très marqués, tandis qu'elle peut exister alors qu'il n'y a qu'un très faible degré d'imperméabilité rénale.

Cela revient à dire, en somme, que si les intoxications multiples par les poisons urinaires sont — comme l'a établi le professeur Bouchard — la cause capitale de l'urémie, il y a une série de causes surajoutées, qui peuvent, dans certains cas, avoir une importance considérable, alors que l'insuffisance rénale passe en apparence au second plan. Ces causes surajoutées sont utiles à connaître, pour interpréter la pathogénie des différents cas d'urémie ; elles diffèrent selon qu'il s'agit d'urémies aiguës ou lentes.

Dans l'urémie aiguë la pathogénie est assez simple, car deux facteurs principaux interviennent seulement : l'insuffisance rénale et la toxi-infection. Mais l'on conçoit que chacun des deux facteurs peut, dans un cas donné, être prédominant et qu'il peut y avoir par exemple urémie avec insuffisance rénale légère, et infection très marquée; dans d'autres cas au contraire l'infection est atténuée mais, survenant chez un malade atteint d'insuffisance rénale très marquée, entraîne, pour cette raison, des accidents aigus d'urémie.

La pathogénie des urémies chroniques est beaucoup plus complexe, et nous avons essayé de montrer que pour en comprendre le mécanisme il faut avoir bien présentes à l'esprit deux notions capitales : la première, qu'il existe toujours des organes vicariants qui viennent au secours du rein insuffisant, car, en raison de l'intoxication graduelle qui se produit, l'économie a le temps d'organiser des procédés de défense, en suppléant, par ses autres organes, à l'élimination défectueuse du rein.

La seconde notion essentielle, c'est qu'à l'autopsie des malades morts d'urémie chronique on trouve généralement dans les reins une quantité de glomérules et de tubes urinifères sains, plus que suffisants pour assurer une dépuration rénale compatible avec l'existence, comme en font preuve toute une série d'observations que nous avons rapportées.

Dans ces conditions, puisque le rein est loin d'être insuffisant, et puisque, de plus, d'autres organes assurent avec lui la dépuration de l'organisme, comment expliquer alors que les urémies chroniques soient si fréquentes? — C'est que l'urémie lente est le produit de deux ordres de facteurs : d'une part la destruction progressive des éléments nobles du rein, d'autre part une cause brusquement surajoutée qui pourra atteindre soit le rein lui-même (troubles vasculaires, œdème interstitiel, lésions épithéliales), soit un des nombreux organes qui suppléent le rein en aidant à son fonctionnement (cœur, poumon, foie intestins, etc.). Cette notion de l'urémie causée par la défection d'un des systèmes qui assure la dépuration de l'organisme nous semble absolument essentielle pour expliquer comment une lésion qui la veille per-

mettait une dépuration urinaire suffisante peut donner lieu brusquement aux accidents les plus graves de l'urémie.

Etude du liquide céphalo-rachidien au cours de l'urémie nerveuse. (Nos 58, 59.)

Les discussions qui ont eu lieu au sujet de la pathogénie des accidents nerveux urémiques liés pour les uns à l'œdème cérébral, pour les autres aux lésions toxiques du cerveau, nous ont amené à étudier les caractères du liquide céphalo-rachidien au cours de ces accidents.

Ces recherches nous ont été d'autant mieux facilitées que nous avons noté, le plus souvent, une amélioration notable des accidents à la suite de la ponction ; nous faisions donc avant tout œuvre de médecin en soulageant nos malades.

L'étude du liquide céphalo-rachidien ainsi obtenu nous a permis de constater, dans quelques cas (mais pas d'une façon constante), une lymphocytose manifeste, une élévation du point cryoscopique, une perméabilité positive à l'iodure de potassium. Enfin l'étude de la toxicité du liquide faite par la méthode des injections intra-cérébrales nous a montré, dans quatre cas, que le liquide était très nettement toxique. Ces résultats positifs nous indiquent que, dans certains cas tout au moins, les accidents nerveux peuvent être sous la dépendance non seulement d'une action mécanique (œdème), mais encore d'une action toxique exercée par le liquide céphalo-rachidien.

Du rôle des lésions anciennes du cerveau dans la production des paralysies urémiques. (N° 87.)

Nous avons pu faire une vingtaine d'autopsies de sujets atteints de paralysies urémiques et nous avons été frappé par ce fait que nous avons constaté dans tous les cas des lésions cérébrales d'ancienne date (ramollissement, hémorragie, tubercule crétacé et surtout lacunes cérébrales).

Dans un travail fait en collaboration avec M. Jean Ferrand, nous avons insisté sur ce fait que les lacunes cérébrales sont notées très fréquemment à l'autopsie des malades qui sont morts de paralysies urémiques.

Il nous a été très facile d'établir que ces lacunes ne sont pas dues à l'action des poisons urémiques, et nous avons cru pouvoir affirmer qu'elles existaient avant tout accident de paralysie urémique et qu'elles

ont servi, pour ainsi dire, de point d'appel pour localiser l'action des substances toxiques.

Nous pensons, d'ailleurs, qu'il n'y a là qu'une application d'une loi de pathologie nerveuse beaucoup plus générale. Le professeur Tripier avait déjà montré, en effet, que les paralysies liées à des lésions cérébrales ne guérissent complétement qu'en apparence; il prouva même par des expérimentations, qu'en faisant ingérer de la morphine à des chiens porteurs de lésions cérébrales à peu près latentes, on exagérait le résidu parétique à tel point que la paralysie redevenait apparente.

Ce que le professeur Tripier avait réalisé avec de la morphine, nous avons pu le reproduire avec des poisons urémiques. Nous faisions d'abord des injections intra-cérébrales d'eau salée, à des lapins, de façon à obtenir chez eux des accidents hémiplégiques; nous y sommes parvenus dans six cas et nous avons pu constater qu'au bout de quelques jours les paralysies s'amendaient. Deux de ces lapins n'ont pas servi à d'autre expérimentation : leur hémiplégie n'a pas reparu; deux des autres ont, un mois après leur première opération, reçu par injection intra-veineuse une dose non mortelle d'urine normale : sous l'influence de cette injection nous avons vu reparaître les phénomènes paralytiques pendant quelques heures. Aux deux autres lapins, nous avons pratiqué une double néphrectomie, sous l'influence de laquelle ces animaux sont redevenus hémiplégiques avant de présenter les accidents convulsifs qui ont précédé la mort.

Si donc nous avons insisté sur le rôle que jouent les lacunes cérébrales dans la production des paralysies urémiques, ce n'est qu'en raison de leur fréquence, mais nous considérons que, comme l'avait montré le professeur Raymond, toute lésion ancienne du cerveau peut servir de cause adjuvante aux paralysies urémiques et que d'ailleurs les constatations anatomo-cliniques de ce genre n'ont rien de spécial à l'urémie; il s'agit là en réalité, selon nous, d'une loi bien plus générale que l'on peut formuler ainsi : quand il existe une lésion silencieuse des zones motrices du cerveau, toute intoxication générale de l'organisme peut réveiller la lésion ou tout au moins la rendre appréciable en clinique.

DEUXIÈME PARTIE

LE FOIE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE. SÉMÉIOLOGIE. PATHOLOGIE HUMAINE.

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

Ligature brusque de la veine porte (N° 48.)

Nous avons établi avec M. X. Bender qu'il n'y a pas lieu de faire intervenir l'insuffisance hépatique pour expliquer la mort rapide qui survient à la suite de la ligature brusque de la veine porte. Déjà les critiques de M. Roger avaient montré que la théorie de Schiff était inadmissible ; nos expériences ont eu pour résultat de prouver que la mort est due à la spoliation sanguine causée par l'accumulation du sang dans les vaisseaux et les organes tributaires de cette veine.

Pour soutenir cette thèse nous nous sommes appuyés sur les arguments suivants :

Après la ligature les symptômes observés sont ceux que l'on constate chez un animal que l'on a saigné à blanc. L'autopsie permet de constater l'anémie des organes qui dépendent de la circulation générale et l'hyperémie de ceux qui sont tributaires de la circulation porte : les parois de l'intestin et la rate contiennent des quantités considérables de sang, dont la perte est plus que suffisante pour expliquer la mort par spoliation sanguine.

La ligature de l'aorte au-dessus du tronc cœliaque, faite en même temps que celle de la veine porte, permet aux chiens une survie supérieure à celle qu'ils ont après ligature isolée du tronc porte. Le fait ne se comprendrait pas, en admettant la théorie qui explique la mort par insuffisance hépatique; ne devrait-on pas produire encore plus sûrement cette insuffisance en empêchant l'apport du sang par les artères hépatiques? — et cependant, en ce faisant, on augmente la survie. Au

contraire, ce résultat obtenu par ligature de l'aorte s'explique très bien si l'on admet la théorie de la spoliation sanguine : en s'opposant à l'accumulation du sang dans le système porte par ligature des artères afférentes, on s'oppose de ce fait à l'anémie brusque, ce qui explique la survie de l'animal en expérience, la mort n'arrivant pas plus vite qu'après la ligature isolée de l'aorte.

La transfusion de sang et de sérum artificiel, chez les animaux auxquels on a lié la veine porte, prolonge leur existence, ce qui concorde très bien avec la théorie de la spoliation sanguine. Les chiens survivent pendant quelques heures parce qu'en augmentant leur masse sanguine on s'oppose à l'anémie mortelle.

Nous croyons donc pouvoir affirmer que, chez le chien, la mort, après la ligature brusque du tronc de la veine porte est due à la spoliation sanguine causée par l'accumulation du sang dans les vaisseaux et les organes tributaires de cette veine.

Ligature expérimentale de l'artère hépatique. (N° 38.)

Après avoir étudié avec M. Ch. Dujarier l'anatomie exacte de l'artère hépatique, nous avons pu nous rendre compte que si les recherches expérimentales sur les conséquences de la ligature de l'artère hépatique avaient donné des résultats discordants, c'est que l'on s'était contenté de lier cette artère en un point quelconque de son tronc, sans s'apercevoir qu'elle émettait une branche précoce, bien avant le bouquet terminal. Or, si la ligature portait en aval de cette branche on conçoit que les effets produits étaient nuls, la circulation pouvant se rétablir par toutes les branches collatérales.

Pour remédier à cette cause d'erreur, nous avons eu recours tantôt à l'un, tantôt à l'autre des deux procédés suivants : il nous a fallu soit lier séparément toutes les branches qui partent de l'artère sans oublier la précoce, soit lier le tronc de l'hépatique tout à fait à son origine et jeter pour plus de sûreté un fil sur la gastro-duodénale et la pylorique, double voie anastomotique très importante avec les artères voisines.

En nous servant de cette méthode, nous avons obtenu des résultats que nous résumons ici.

Tout d'abord, dans trois de nos expérimentations, la ligature complète de l'hépatique faite dans les conditions que nous venons de relater n'a pas été suivie de nécrose du foie, ce qui nous a permis de supposer que l'hépatique n'est pas la seule artère nourricière du foie, d'autant plus que nous avons vu, d'autre part, que, dans les cas où les

lésions se produisent, elles sont sous la dépendance de microbes que nous avons pu isoler et cultiver.

En effet, dans les deux cas où la ligature fut suivie de nécrose ou plus exactement de gangrène du foie, nous avons constaté que le tissu hépatique était envahi par un microbe anaérobie facilement décelable et cultivable, auquel nous attribuons la production des lésions constatées.

Il ne s'agit pas là d'une infection *post mortem* ou agonique : cette objection est réfutée par l'abondance du nombre des microbes, par la localisation prédominante des lésions de gangrène autour des voies biliaires, et aussi par ce fait que dans une de nos opérations nous avons réopéré le chien dix-huit heures après avoir pratiqué la ligature de l'artère hépatique; à ce moment il n'existait pas encore de lésions nécrosantes du foie, mais la bile prélevée dans la vésicule fut trouvée septique et contenait en abondance le bacille anaérobie que nous avons décrit. Ajoutons enfin que dans une de nos expérimentations, l'infection ascendante était tellement virulente que non seulement il y eut gangrène du foie, mais encore lésion ulcéreuse de la vésicule biliaire qui versa son contenu dans le péritoine, entraînant ainsi une péritonite rapidement mortelle.

Nous avons cru pouvoir — en raison de ces expérimentations — expliquer de la façon suivante les lésions constatées après ligature de l'artère hépatique : pour nous, il ne s'agit pas de nécrose simple par ligature de l'artère nourricière, mais de gangrène par développement d'un microbe anaérobie en plein parenchyme hépatique. Quant à la pathogénie de l'infection, nous en donnions au moment où parut notre mémoire l'explication suivante : les canaux biliaires irrigués par l'artère hépatique, étant privés de vaisseaux nourriciers, se laissent distendre par la bile qui stagne, favorisant ainsi l'ascension des microbes normalement contenus dans le duodénum. Ces bactéries arrivant dans un tissu mal nourri se développent d'autant plus facilement et entraînent très rapidement la gangrène du foie.

Depuis la publication de notre travail, MM. Gilbert et Lipmann ont montré que normalement les gros canaux biliaires contenaient des anaérobies; ce peuvent donc être ces microbes et non ceux du duodénum qui provoquent la gangrène : en dehors de cette petite modification, la conclusion de nos expériences demeure entière.

Lésions expérimentales du foie d'origine splénique. (N° 67.)

Nous avons cherché, avec M. Chauffard, à savoir : d'une part si des particules inertes introduites dans le parenchyme de la rate peuvent

par la veine splénique gagner le tissu hépatique, s'y localiser et s'y fixer; d'autre part s'il était possible de reproduire expérimentalement des tuberculoses du foie d'origine strictement splénique.

Notre première série d'expériences nous a montré que si l'on fait des injections de carmin ou d'encre de Chine en plein parenchyme splénique, ou même dans le tronc de l'artère splénique, les particules colorées ne tardent pas à affluer au foie, où on les trouve dans les vaisseaux capillaires, mais aussi dans le tissu interstitiel, dans les cellules et en particulier dans les cellules interstitielles de Kupfer qui sont considérablement augmentées de volume. Ces faits nous paraissent montrer avec évidence le rôle vecteur que joue la veine splénique, comme voie de transit, pour ainsi dire, entre le parenchyme dont elle émane, la rate, et le parenchyme auquel elle aboutit, le foie.

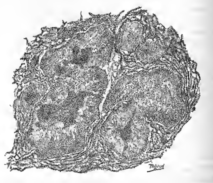


Fig. 4. — Rate d'un cobaye inoculé le 25 mars et sacrifié le 28 avril.

L'essai de reproduction expérimentale des tuberculoses du foie d'origine strictement splénique nous a donné des résultats positifs et même nous a permis d'envisager les conditions dans lesquelles la tuberculose localisée primitivement à la rate se localise secondairement au foie; nos conclusions découlent d'expériences faites par injection dans le parenchyme splénique ou dans l'artère hépatique, avec des produits tuberculeux de virulence différente. Nous avons cru pouvoir affirmer à la suite de ces expériences que, suivant les conditions individuelles de virulence du bacille, la tuberculose splénique peut rester solitaire et mono-

viscérale, ou se propager au foie suivant un type strictement spléno-hépatique, ou franchir le barrage hépatique pour devenir une tuberculose disséminée et polyviscérale. Ainsi s'expliquent à côté des faits cliniques positifs de Rendu et Widal, de Moutard-Martin et Lefas, dans

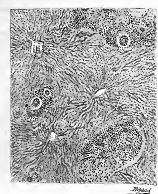


Fig. 5. — Foie du même cobaye atteint de tuberculose d'origine splénique.

lesquels il y eut tuberculose spléno-hépatique, les faits négatifs tels que celui d'Achard et Castaigne dans lesquels la bacillose splénique n'avait pas été infectante pour le foie.

SÉMÉIOLOGIE

L'épreuve de la glycosurie alimentaire (Nos 15, 18, 30, 33.)

L'épreuve de la glycosurie nlimentaire, qui apparut comme très simple aux premiers observateurs, a semblé plus complexe à mesure qu'on l'étudiait davantage et que, partant, on la connaissait mieux.

Nous avons montré par toute une série d'arguments cliniques et anatomiques que cette épreuve méritait d'être conservée, mais à condition de savoir l'interpréter. Avec M. Achard nous avons insisté sur ce fait qu'il s'agit là d'un procédé d'exploration indirecte des fonctions hépatiques, car ces fonctions ne sont pas les seules qu'elle mette en jeu.

Il faudrait, pour être renseigné d'une façon exacte, savoir quel est le pouvoir glycolytique des tissus des malades que l'on examine, et sur ce point nos connaissances sont bien peu avancées; il faut aussi tenir compte de l'absorption digestive et de la perméabilité rénale, dont les troubles peuvent mettre obstacle à l'apparition de la glycosurie, alors même que le foie est profondément altéré et incapable de retenir le sucre.

Ces réserves étant faites, nous arrivions à cette conclusion que les résultats que donne l'épreuve de la glycosurie alimentaire renseignent exactement sur l'état de la cellule hépatique, à condition que l'on tienne compte des causes d'erreur. Mais il en est de ce procédé comme de tous les autres : il n'est pas absolument pathognomonique, et doit être contrôlé par d'autres méthodes.

L'épreuve du bleu de méthylène et les éliminations urinaires au cours des maladies du foie. (Nos 21, 24, 40, 60.)

L'examen fractionné des urines peut seul permettre de faire une série de constatations importantes en clinique, et c'est grâce à ce mode d'étude que nous avons pu mettre en relief, avec M. Chauffard, certains caractères bien particuliers de l'élimination urinaire au cours des maladies du foie.

Un premier point acquis par l'étude fractionnée des urines combinée avec l'épreuve du bleu est que l'élimination du bleu de méthylène est intermittente chez les malades dont le foie est insuffisant. Il ressort même de nos études que les intermittences dans l'élimination sont d'autant plus précoces et nombreuses pour un cas donné que le fonctionnement de la cellule est plus gravement compromis.

Il semble, en somme, que l'intermittence dans l'élimination du bleu, suivant qu'elle est plus ou moins répétée et précoce, ne reste pas un simple élément de diagnostic, mais devient en même temps un élément de pronostic ; le symptôme non seulement décèle la lésion cellulaire du foie, mais en donne comme la mesure.

Si maintenant nous essayons de comparer l'élimination urinaire fractionnée des sujets sains et des malades atteints d'insuffisance hépatique, nous constatons des différences capitales qui nous ont permis de comprendre la physiologie pathologique de l'élimination intermittente du bleu.

Chez les sujets sains, en recueillant les urines de deux heures en deux heures, il nous a semblé que l'élimination ne se faisait pas d'une façon régulière et présentait deux ou trois maxima par vingt-quatre heures,

et nous avons vu que ces augmentations dans la quantité d'urine s'accompagnent d'une sécrétion plus abondante de l'urée et de tous les matériaux fixes; il semble, par conséquent, que le fonctionnement de la glande rénale soit plus actif à certains moments.

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, l'élimination urinaire nous a semblé spéciale, et le point qui a attiré l'attention, c'est qu'en recueillant les urines toutes les deux heures, on constate dans l'élimination des minima au moment desquels les substances dissoutes l'urée, les pigments biliaires sont tués, diminués, et à ces minima correspondent souvent une élimination aqueuse exagérée : c'est ce que nous avons appelé le type dissocié de l'élimination urinaire.

Nous pensons que, chez ces sujets, de par l'intervention du foie malade, le rythme des phénomènes biologiques se modifie profondément. Il semble que, quand les cellules hépatiques sont insuffisantes, elles envoient ou laissent passer par intervalles, dans la circulation, des substances qui sont toxiques pour les cellules des tubes contournés dont les fonctions sont momentanément entravées. Par le fait de cette inhibition, le mécanisme physiologique de la sécrétion rénale est comme dissocié : les glomérules conservent leur activité propre et éliminent l'eau urinaire, alors que les épithéliums des tubuli entrent en état d'inertie fonctionnelle et ne laissent plus passer qu'en proportions minimes leurs produits de sécrétion (urée, matières solubles, pigments biliaires, etc.). Le fait est intéressant à rapprocher de cette notion bien connue en histologie pathologique : que les lésions rénales secondaires aux lésions hépatiques commencent et prédominent au niveau des épithéliums tubulaires.

Dès lors, nous étions en droit de dire que l'élimination intermittente du bleu chez les hépatiques n'est pas un fait isolé, mais l'expression objective, la mise en évidence, par un procédé expérimental, d'un phénomène plus général et par cela même bien plus important. Mais, au point de vue clinique, on doit attribuer à l'intermittence de l'élimination du bleu une très grande valeur : elle décèle la lésion hépatique, elle la mesure, elle montre le mode spécial de retentissement des altérations du foie sur la fonction rénale.

Étude des fonctions du foie au cours d'une série d'affections.

(Nos 30, 33, 35, 47, 52, 53, 60.)

Comme c'est l'état fonctionnel de la cellule hépatique qui commande le pronostic dans la plupart des maladies du foie, nous avons recherché quels résultats pourrait nous donner l'étude des fonctions du foie au

cours d'un grand nombre de maladies hépatiques ou extra-hépatiques.

Dans les cirrhoses (n° 33), nous avons montré que l'insuffisance hépatique était loin d'être constante, et que notamment dans les cas de cirrhose hypertrophique biliaire on ne la rencontrait qu'au moment des poussées fébriles. Depuis que nous avons publié ces constatations, le professeur Gilbert a montré que non seulement il n'y avait pas anhépatie dans ces cas, mais qu'il y avait même le plus souvent hyperhépatie.

Ce sont des faits de ce genre que nous avons mis en relief, avec MM. Gilbert et Lereboullet, dans la cirrhose pigmentaire diabétigène (N°s 52, 53); et nous avons pu ainsi admettre que la glycosurie était due à l'hyperhépatie.

Dans les ictères infectieux (n° 30), l'insuffisance hépatique existe pendant la période aiguë, elle disparaît au moment de la crise; mais si elle persiste à ce moment, malgré l'existence de la polyurie, on peut — comme dans une de nos observations — annoncer une rechute.

Dans la colique hépatique (N° 47) nous avons constaté, avec le professeur Gilbert, un arrêt inhibitoire des fonctions du foie. En étudiant le chimisme hépatique au moment de la crise douloureuse et dans les jours qui suivirent, nous avons noté en effet qu'il existe, au moment de la crise, des signes d'anhépathie fonctionnelle qui se traduisent par l'hypo-azoturie, par la glycosurie alimentaire, par l'indicanurie et l'élimination intermittente du bleu.

La colique hépatique exerce donc sur les cellules du foie une action réflexe qui entraîne un arrêt passager de leurs fonctions. L'anhépathie d'ailleurs est transitoire, et au bout de cinq à six jours le chimisme hépatique redevient normal.

Déjà l'on avait signalé la glycosurie dans la lithiase biliaire, mais on n'avait pas saisi la véritable raison de cette coïncidence. Les uns l'avaient rencontrée dans presque tous les cas, les autres exceptionnellement. A la vérité elle existe ou fait défaut selon le mode d'alimentation des malades, et pour la susciter il suffit de leur faire prendre un peu de sucre ou des aliments se transformant en sucre.

La notion de l'arrêt inhibitoire des fonctions du foie dans la colique hépatique est utile au double point de vue du diagnostic et du traitement; elle peut servir au diagnostic non seulement pendant la crise, mais aussi rétrospectivement, car l'anhépatie dure quelques jours. Elle fournit, d'autre part, l'indication du repos et du régime lacté non seulement pendant la crise, mais pendant les jours qui suivent.

Enfin, à un point de vue purement spéculatif, la notion nouvelle de l'impotence fonctionnelle du foie amenant la réalisation d'un véritable

diabète aigu par anhépatbie est des plus suggestives. Chez certains sujets, l'état transitoire qu'amène la colique hépatique se montre permanent; quelquefois même il semble que ce soit à la suite d'une colique hépatique qu'un tel état permanent se soit installé : dans les deux cas, le diabète sucré, par insuffisance hépatique ou par anhépathie chronique, se trouve constitué.

Dans la chlorose (n° 35) nous avons constaté, avec le professeur Gilbert, tantôt une insuffisance hépatique totale, c'est-à-dire portant sur toutes les fonctions du foie, tantôt une insuffisance partielle, c'est-à-dire ne portant que sur une partie de celles-ci. Il s'agit d'ailleurs, dans tous les cas, d'une petite insuffisance, d'une hypohépathie, selon l'expression du professeur Gilbert, c'est-à-dire d'un trouble fonctionnel léger absolument latent, ayant besoin d'être recherché pour être mis en évidence.

Nous n'avons pas cherché à démontrer que cette hypohépatie est le *primum movens* de la chlorose; bien au contraire, nous estimons qu'elle est secondaire et due à l'irrigation sanguine défectueuse du foie. Il s'agit là, en somme, d'un processus général, car l'on peut admettre que sous l'influence de l'insuffisance hématique, au cours de la chlorose, tous les organes de l'économie sont en état de moindre fonctionnement.

PATHOLOGIE HUMAINE

Congestion atrophique du foie. (N° 77.)

Nous avons observé, avec le professeur Gilbert, trois cardiaques asystoliques dont nous avons pu faire l'autopsie, et dont le foie était nettement diminué de volume, quoiqu'il présentât tous les caractères histologiques de la congestion passive simple du foie, sans adjonction d'aucun élément de sclérose.

En nous appuyant sur d'autres faits cliniques dans lesquel le foie congestionné fut d'abord hypertrophié puis atrophié, nous sommes arrivés à cette conclusion, que la diminution de volume est due à la disparition progressive des cellules hépatiques. Cette hypothèse est confirmée par ce fait que les malades succombent souvent avec tous les signes de l'insuffisance hépatique; d'autres part, l'examen histologique nous a montré que dans ces foies congestionnés et atrophiés, les cellules hépatiques sont réduites à leur plus simple expression, les parois des capillaires dilatés sont à peine séparées par un tissu vague-

ment fibroïde dans lequel on à peine à reconnaître, çà et là, des vestiges de cellules hépatiques.

Cirrhose veineuse latente. (N° 2.)

Nous avons rapporté l'histoire anatomo-clinique d'une malade qui, après avoir eu tous les signes classiques d'une cirrhose de Laënnec, présenta une diminution puis une disparition de son ascite et put survivre pendant vingt-cinq ans. Il ne s'agissait là que d'une guérison apparente de la cirrhose, car, à l'autopsie de la malade, nous avons constaté des lésions très anciennes de cirrhose bi-veineuse.

Cette observation, publiée avec les détails cliniques et anatomiques qu'elle comportait, a servi de type à la description que MM. Gilbert et Surmont ont donnée depuis lors de la cirrhose veineuse latente.

Cirrhoses biliaires. (Nos 39, 64.)

Avec M. Parmentier, nous avons publié une observation typique d'ostéo-arthropathie et d'arthrites survenues chez un malade atteint de cirrhose hypertrophique biliaire (n° 64), et, après avoir éliminé la possibilité de toute autre cause, nous sommes arrivés à cette conclusion que les doigts hippocratiques d'une part, les arthrites d'autre part, étaient bien sous la dépendance de la cirrhose biliaire.

Nous avons émis au sujet de cette observation la théorie que ces accidents étaient causés par l'angiocholite chronique et ses conséquences. A notre avis, l'altération humorale due à la présence dans le sang des pigments et des acides biliaires joints aux substances nocives qui proviennent de l'infection atténuée et chronique des voies biliaires explique la production de cette ostéo-arthropathie que l'on pourrait appeler biliaire, par opposition à l'ostéo-arthropathie pneumique.

Avec le professeur Gilbert (n° 39), nous avons mis en relief l'existence d'un type spécial de cirrhose biliaire que l'on peut nommer microsplénique, car il est caractérisé par ce fait essentiel que la rate est atrophiée ou tout au moins n'est pas augmentée de volume, malgré l'existence d'une cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Des deux cas que nous avons publiés, l'un fut suivi d'autopsie et montra une hypertrophie hépatique considérable avec lésions macroscopiques et histologiques de cirrhose biliaire et atrophie scléreuse de la rate. Cette forme paraît se développer plus particulièrement dans l'âge mûr et même dans la vieillesse, et, en raison de l'âge des malades et de l'absence d'hypertrophie splénique, on serait tenté de croire, — si l'on

ne connaissait pas l'existence d'une telle forme, — à une cirrhose biliaire par obstruction.

Cirrhose hypertrophique diffuse. (N° 63.)

Avec le professeur Gilbert, nous avons décrit cette forme si spéciale de cirrhose dont il avait déjà publié une observation avec Marcel Garnier.

Nous avons montré que cette forme était assez fréquente et que si, jusqu'alors, elle n'avait pas été vue, c'est qu'on la confondait avec la cirrhose graisseuse.

Elle a, en effet, la même étiologie, c'est-à-dire association de tuberculose et d'alcoolisme, quoique ce dernier facteur puisse être suffisant.

Cliniquement, même analogie, quoiqu'on puisse dire que le foie est plus dur avec un bord antérieur moins arrondi. De même l'ictère est moins marqué et l'ascite plus habituelle. Mais ce sont là des caractères de second ordre et l'on peut dire que, dans leurs traits cliniques fondamentaux, cirrhose graisseuse et cirrhose diffuse se ressemblent singulièrement : elles ont la même marche rapide, la même évolution pour ainsi dire aiguë vers la mort.

Le plus souvent, ce ne sera donc que les caractères anatomiques qui permettront la différenciation. Et même à ce point de vue, au premier abord, l'erreur est encore possible, car dans les deux cas le foie est augmenté de volume et de poids, il est lisse et pâle. Mais qu'on l'étudie de plus près et l'on s'apercevra que son bord antérieur n'est que faiblement arrondi, qu'il n'a pas l'odeur de foie gras et qu'il ne donne pas de graisse au raclage. Et surtout, un examen histologique, même sommaire, montre la différence essentielle : il s'agit bien là, comme dans la cirrhose graisseuse, d'une sclérose bi-veineuse et péri-capillaire, mais il n'y a pas de trace de dégénérescence graisseuse.

Cirrhose tuberculeuse partielle. (N° 42.)

Nous avons observé, avec le professeur Gilbert, un cas dans lequel la tuberculose avait produit des lésions différentes, selon les lobes : on pourrait presque dire qu'il s'agissait d'une pièce de démonstration indiquant la série de lésions que la toxine tuberculeuse est capable de déterminer au niveau du foie. Au niveau du lobe gauche, on constatait surtout des lésions scléreuses (grandes travées fibreuses dissociant sans aucune régularité le tissu hépatique); dans le lobe droit, il y avait de nombreux follicules tuberculeux et des lésions cellulaires multiples

et très étendues (hépatite parenchymateuse, nécrose, dégénérescence graisseuse).

Infiltration pigmentaire du foie et cirrhoses pigmentaires diabétigènes.
(Nos 85, 52, 53.)

Nous avons montré dans cette série de travaux qu'il y avait lieu de distinguer l'étude des infiltrations pigmentaires simples d'avec celle des cirrhoses pigmentaires.

Sous le nom d'infiltration pigmentaire simple, nous entendons tous les cas dans lesquels on rencontre des pigments ferrugineux dans le foie, sans qu'il existe de lésions scléreuses du foie.

Cette infiltration pigmentaire du foie est caractérisée par la présence de la rubigine décelée par ses réactions chimiques classiques dans les cellules hépatiques.

On la rencontre très fréquemment au cours des autopsies et, sur trois cents fois où nous l'avons cherchée, nous l'avons trouvée trente et une fois, c'est-à-dire dans un peu plus de 10 p. 100 des cas.

Expérimentalement, il est facile de la reproduire en injectant dans le péritoine d'un animal du sang d'un autre animal de même espèce.

En clinique, on constate cette infiltration dans les cas d'épanchement abondant de sang dans les séreuses, dans les maladies hémorragipares (anémie pernicieuse, purpura), les intoxications aiguës (acide pyrogallique, absinthe, poisons destructeurs de l'hémoglobine), les infections (pneumonie, fièvre typhoïde, mais surtout malaria et tuberculose).

Au point de vue de la physiologie pathologique, nous nous sommes demandé si cette infiltration constitue une dégénérescence — comme on l'admettait jusqu'alors — ou un simple dépôt ferrugineux. Par l'examen des fonctions hépatiques, chez les sujets atteints d'infiltration pigmentaire, par l'examen histologique des cellules infiltrées, par nos nombreuses expérimentations, nous sommes arrivé à la série de conclusions suivantes : d'abord il ne s'agit pas de dégénérescence pigmentaire, et le pigment n'a pas de pouvoir irritant capable de déterminer de la sclérose autour de lui ; voici pour les conclusions négatives.

Il s'agit, en réalité, d'un simple dépôt de pigments ferrugineux à l'intérieur des cellules, et en se basant sur des faits d'histologie comparée et d'expérimentation, on peut penser que ces pigments peuvent être utilisés par l'organisme et servir à la régénération du sang, lorsque l'organisme aura été mis dans des conditions différentes de lutte.

Ces conclusions que nous avions soutenues, nous avons été heureux de les voir admettre par nos maîtres : M. Chauffard a, dans sa seconde

édition du *Traité de médecine*, ajouté à son article sur les Maladies du foie un article sur la sidérose hépatique, où il admet entièrement notre façon de voir et nous fait l'honneur « d'utiliser largement notre travail ».

Nous avons d'ailleurs repris et complété nos idées sur ce sujet en collaboration avec MM. Gilbert et P. Lereboullet. Après avoir montré que, pour qu'il y ait infiltration pigmentaire, il faut que la cellule hépatique soit saine ou en état d'hyperfonctionnement; et que, d'autre part, la cellule infiltrée n'est pas en état d'insuffisance, nous en sommes arrivés à considérer que, dans les cirrhoses pigmentaires, le diabète est dû à l'hyperactivité de la cellule hépatique.

Nous avons, à ce propos, rappelé le chiffre élevé de la glycosurie et de l'azoturie dans la plupart des cas publiés. Nous avons montré que, chez nos malades, les signes habituels de l'insuffisance hépatique faisaient défaut et que même, au contraire, il y avait hyperazoturie; nous avons signalé les résultats de la glycosurie alimentaire dans laquelle le foie semble arrêter le sucre pour ne le restituer que graduellement et tardivement; enfin, nous avons noté l'augmentation de la glycosurie sous l'influence de l'extrait hépatique. Toutes ces constatations plaident en faveur de l'hyperhépatie; elles démontrent, en effet, l'exagération des diverses fonctions du foie qui, dans ces cas, va parallèlement avec l'hypertrophie de l'organe.

Pyléphlébite oblitérante. (Nos 23, 29.)

Nous avons observé deux cas de pyléphlébite oblitérante survenus, l'un chez un cirrhotique et ayant hâté l'évolution fatale sans que les symptômes aient été sensiblement modifiés et sans que l'on constate à l'autopsie d'infiltration sanguine dans le domaine de la veine porte; l'autre, chez un malade atteint de néphrite interstitielle avec ulcérations intestinales.

Dans ce dernier cas, la mort survint rapidement en quelques heures avec tous les symptômes d'une hémorragie intestinale. A l'autopsie, l'intestin infiltré de sang dans ses parois et sa cavité, la rate énorme et gorgée de sang ressemblaient à ce que nous avons décrit dans nos expérimentations de ligature brusque de la veine porte.

Nous expliquons la différence anatomique et clinique entre ces deux cas par ce fait que, dans le premier cas seulement, il existait des lésions hépatiques d'ancienne date qui avaient permis le développement d'une abondante circulation collatérale.

Dans le second cas, les phénomènes se sont déroulés comme s'il y avait eu ligature brusque de la veine porte.

Ictères. (Nos 34, 36, 37, 46, 55, 56, 57.)

Avec le professeur Gilbert, nous avons attiré l'attention sur une série de points intéressants de l'histoire des ictères.

Nous avons utilisé en clinique le procédé de Salkowski, qui nous a permis d'arriver à des conclusions plus rigoureuses sur le pouvoir tinctorial des pigments biliaires normaux et anormaux.

La recherche de ces pigments dans le sang nous a montré la fréquence de la cholémie, et nous avons pu, de cette façon, nous rendre compte du rôle que jouent ces pigments dans la production de la somnolence des hépatiques, qui est en réalité due à la cholémie.

Mais ce n'est pas seulement dans le sang que nous avons constaté les matières colorantes de la bile, nous avons pu les mettre en relief aussi dans le liquide céphalo-rachidien, au cours d'accidents nerveux liés à l'ictère grave. Dans leurs recherches ultérieures sur le chromo-diagnostic, MM. Widal et Sicard n'ont pas retrouvé le pigment biliaire : c'est que, sans doute, ils ne se sont pas adressés à des cas analogues aux nôtres, car même depuis la publication de nos premières observations nous avons pu, avec le professeur Gilbert, mettre en relief, par les procédés les plus précis, l'existence des pigments biliaires dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints d'ictère avec accidents nerveux.

Il nous a été donné aussi de collaborer aux premiers travaux du professeur Gilbert sur la cholémie familiale. Avec lui, nous avions déjà essayé de préciser la valeur de l'ictère acholurique; avec lui et P. Lereboullet, nous avons ensuite étudié l'ictère familial et la diathèse biliaire. Mais ces études n'étaient alors qu'à leur début et l'on sait combien la question a été précisée depuis, grâce aux très intéressants travaux de MM. Gilbert et Lereboullet.

TROISIÈME PARTIE

PATHOLOGIE

DES DIVERS APPAREILS

MALADIES INFECTIEUSES. — PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Les travaux suivants, qui sont pour la plupart d'ordre purement clinique ou anatomo-pathologique, sont classés d'après la localisation des maladies. Nous mettons ensuite à part quelques observations de maladies infectieuses, qui ne sont pas localisées sur un seul organe. Enfin nous énumérons quelques travaux cliniques ou expérimentaux, ayant trait à la pathologie générale.

TUBE DIGESTIF

En dehors des maladies du foie que nous avons déjà passées en revue, nous signalerons :

Une étude sur le *cancer du duodénum* (n° 1);

Un cas d'*ulcérations intestinales survenues au cours de l'urémie* (n° 23);

Un cas de hernie inguinale droite dans laquelle on trouva un *appendice* dont la lumière était complètement oblitérée, sans qu'il y ait eu cependant de symptômes cliniques d'appendicite (n° 31).

SYSTÈME NERVEUX

Nous avons étudié avec M. Gombault un cas de *tubercule cérébral* très volumineux et localisé dans la couche optique de l'hémisphère droit (N° 3).

Avec M. A. Souques nous avons étudié un cas de *paralysie du grand dentelé* (N° 27). Cette paralysie était survenue dans la convalescence d'une fièvre typhoïde, et en raison de sa localisation isolée au grand dentelé nous en avons fait une étude très complète.

L'étude du liquide céphalo-rachidien a été faite par nous dans l'urémie et dans la cholémie comme nous l'avons déjà signalé. Elle nous a donné aussi des renseignements très intéressants au cours de la méningite cérébro-spinale et du rhumatisme cérébral.

Nous avons eu l'occasion d'examiner très complètement avec M. A. Souques un cas de *rhumatisme cérébral* (N° 43), suivi de terminaison mortelle. Le tableau clinique fut des plus nets, et cependant les examens du sang et du liquide céphalo-rachidien, de même que leurs cultures en milieux aérobies et anaérobies, furent absolument négatifs. De même nous avons recherché, par injection intra-cérébrale au cobaye, la toxicité du liquide retiré par ponction lombaire : elle était absolument nulle.

En revanche, l'autopsie nous montre des lésions très nettes de néphrite, et nous nous sommes demandé si l'urémie n'avait été tout au moins un des facteurs des accidents, qui au point de vue clinique méritaient le nom de rhumatisme cérébral.

Dans les *méningites cérébro-spinales* (n° 65), nous avons étudié avec Marcel Labbé ce que devient la formule leucocytaire pendant la convalescence et lors de la guérison complète.

Nous avons constaté au cours de la période aiguë une polynucléose très marquée, puis peu à peu les polynucléaires disparaissent et sont remplacés par des lymphocytes ; enfin le liquide devient absolument normal : c'est alors seulement que l'on peut considérer la guérison comme complète.

Ces notions ont été confirmées depuis lors par Sicard, par Brécy, et par un grand nombre d'auteurs, qui ont constaté de la lymphocytose à l'examen du liquide céphalo-rachidien prélevé dans les jours qui précèdent la convalescence.

Nous pouvons ajouter que dans un certain nombre de cas que nous avons examinés depuis lors, cette période de lymphocytose a persisté très longtemps, alors même que tout symptôme de méningite avait disparu. On conçoit combien des cas semblables pourraient égarer un diagnostic qui aurait la prétention de se baser exclusivement sur l'examen du liquide céphalo-rachidien.

GLANDES VASCULAIRES SANGUINES

Origine infectieuse du goitre exophtalmique. (N° 41.)

Nous avons rapporté, avec le professeur Gilbert, trois cas qui montrent que l'infection thyroïdienne peut être le point de départ du goitre exophtalmique. Si l'on rapproche de ces faits les constatations de MM. Roger et Garnier sur les lésions du corps thyroïde au cours des maladies infectieuses, et celles de M. Thibierge sur le rôle de l'infection dans la production du myxœdème, on peut admettre, avec nous, que dans les cas où la glande a été lésée au cours d'une façon aiguë, la restitution *ad integrum* peut se produire. Mais il peut se faire aussi que les lésions persistent en entravant une diminution des fonctions de la glande (c'est alors le myxœdème qu'on observe), ou en amenant les troubles fonctionnels encore imprécis qui se traduisent en clinique par les symptômes du goitre exophtalmique.

Tuberculose primitive de la rate. (N° 44.)

Nous avons publié avec M. Achard une observation de tuberculose primitive de la rate, spéciale par son évolution rapide, par les lésions nécrosantes que l'on trouva très marquées alors qu'il y avait très peu de follicules tuberculeux typiques. Enfin la tuberculose était restée exclusivement limitée à la rate et notamment ne s'était pas propagée au foie.

Pathologie des capsules surrénales. (N°s 9, 14.)

Deux de nos observations concernent la pathologie des capsules surrénales : dans l'une il s'agit d'un cancer des capsules surrénales ne s'étant pas accompagné de symptômes de maladie d'Addison.

Dans l'autre, au contraire, alors que nous avions noté pendant la vie tous les signes les plus nets de la maladie bronzée, l'autopsie ne nous révéla que des altérations bien banales des glandes surrénales.

Ces observations viennent à l'appui de la théorie soutenue depuis lors, surtout par MM. Sergent et Bernard, qu'il y a lieu de distinguer le syndrome de l'insuffisance surrénale et le syndrome addisonien, tout en admettant que l'insuffisance des glandes joue, dans la maladie d'Addison, un rôle qui pour ne pas être exclusif n'en est pas moins très important.

MALADIES DU SANG

Dans une étude sur le *sérum lactescent* (n° 8), nous avons, en nous appuyant sur de nombreux cas étudiés à l'hospice d'Ivry, montré que toutes les néphrites ne s'accompagnaient pas également de lactescence du sérum : nous disions ne l'avoir rencontré que dans les néphrites dites parenchymateuses, et jamais dans les néphrites chroniques interstitielles.

M. Jousset, qui a fait depuis lors une étude très scientifique des liquides lactescents de l'organisme, a confirmé les conclusions que nous portions sur la forme de néphrite qui donne lieu à la production du sérum lactescent.

Des *articles didactiques* sur la leucocytose, sur les leucémies, les lymphomes et les pseudo-lymphomes (nos 91 et 92) sont en ce moment sous presse pour paraître dans la deuxième édition du tome II du *Manuel de médecine.*

MALADIES DU CŒUR

Oblitération des artères coronaires sans angine de poitrine : infarctus du myocarde. (Nos 4, 28.)

Deux cas d'infarctus très étendus du cœur gauche ayant entraîné la mort par arrêt du cœur nous ont permis de faire une étude histologique complète de l'infarctus au début. De plus, nous avons noté, au point de vue clinique, que ces malades n'avaient jamais présenté de crise d'angine de poitrine, alors que, cependant, leurs coronaires étaient depuis longtemps très athéromateuses et avaient fini même par s'oblitérer complètement en un point de leur trajet.

Endocardite ulcéro-végétante du cœur droit, à la suite de la fièvre typhoïde. (N° 20.)

Il s'agit d'un cas d'endocardite maligne consécutive à une fièvre typhoïde avec agglutination positive, mais le bacille d'Éberth n'en fut pas la cause déterminante : le streptocoque fut seul trouvé au niveau des lésions cardiaques.

Au point de vue clinique, le malade présenta une forme intermittente tellement nette, qu'à plusieurs reprises nous avons cherché, en vain

d'ailleurs, l'hématozoaire de Laveran, et institué le traitement quinique, croyant avoir affaire à du paludisme franc.

Au point de vue anatomo-pathologique, il s'agissait d'une endocardite ulcéro-végétante à streptocoques. La localisation au niveau du cœur droit, et principalement au niveau des sigmoïdes pulmonaires, constituait encore une particularité intéressante de cette curieuse observation.

APPAREIL RESPIRATOIRE

La tension artérielle dans la pneumonie. (Nos 45, 49.)

Nous avons observé, avec le professeur Gilbert, que dans les pneumonies franches aiguës qui doivent se terminer par guérison, la tension artérielle recherchée avec le sphygmo-manomètre de Potain reste à 10 ou au-dessus pendant toute la période d'état, pour remonter plus ou moins vite pendant la convalescence. Dans les cas où la mort survient par asthénie cardio-vasculaire, l'hypotension est toujours précoce, et l'on trouve, dès les premiers jours, une tension inférieure à 9 et qui tombe rapidement les jours suivants.

Une règle pronostique semble donc pouvoir être déduite de ces faits : quand, au cours d'une pneumonie franche aiguë, la tension descend au-dessous de 9, même en l'absence de tout autre signe ayant une signification fâcheuse, on devra toujours porter un pronostic très grave.

Enfin, nous avons encore tiré de nos recherches des conclusions de physiologie pathologique ; dans toutes nos observations terminées par la guérison, la polyurie critique s'est produite dès le premier ou le second jour de la convalescence, alors que le pouls était encore rapide et instable et la tension basse. Il semble dono, d'après ces faits, que l'on doive voir dans cette polyurie un acte de défense de l'organisme par l'intermédiaire des reins, plutôt qu'un effet direct de la modification de la tension artérielle, qui, au moment où la crise se produit, est sensiblement la même qu'à la période d'état.

Des pleurésies rhumatismales. (N° 71, et thèse de Jarvis, 1902.)

Nous avons observé, avec Rathery, six cas d'épanchements pleuraux survenus au cours du rhumatisme articulaire aigu, et qui se sont comportés cliniquement comme des pleurésies rhumatismales.

L'inoculation au cobaye, faite dans le but de déceler la tuberculose, fut négative dans les six cas.

Les cultures sur milieux aérobies et anaérobies furent aussi négatives, sauf dans un seul cas où nous pûmes déceler le bacille d'Achalme.

L'examen cytologique montra dans un premier groupe (3 cas) des polynucléaires en abondance, quelques lymphocytes et pas de placards endothéliaux ; dans un second groupe (3 cas), les placards endothéliaux représentaient l'élément prédominant.

L'étude de la perméabilité pleurale nous montra que l'absorption au niveau de la plèvre se faisait aussi rapidement, et d'une façon aussi intense, qu'au niveau du tissu cellulaire sous-cutané.

Tous ces caractères sont différents de ceux qu'on observe dans la pleurésie tuberculeuse, si bien que nous avons cru pouvoir affirmer, grâce à ces procédés d'étude, que nous étions en présence de pleurésies d'origine rhumatismale non douteuse, dont nous avons ainsi démontré l'existence par les méthodes de laboratoire, alors que jusqu'à ce moment leur description se basait exclusivement sur la clinique.

MALADIES INFECTIEUSES

Agglutination du bacille d'Éberth. (Nos 11, 13, 16.)

Trois de nos travaux ont contribué à l'étude de la séro-réaction typhique.

Alors que les expériences de MM. Widal et Sicard semblaient démontrer que la substance agglutinante ne peut pas se transmettre par le lait de la mère à l'enfant, une observation que nous avons recueillie nous a permis d'affirmer la possibilité de cette transmission dans certaines conditions. D'ailleurs, six jours avant que notre observation parût dans la *Médecine moderne*, MM. Landouzy et Griffon publiaient à la Société de Biologie un cas du même genre.

Chez un autre typhique observé avec M. Achard, nous avons fait le diagnostic de fièvre typhoïde par l'examen clinique et par la constatation du bacille d'Éberth dans le sang retiré de la rate et du poumon. Or, le malade ne présenta pas la réaction agglutinante durant la période aiguë de sa fièvre typhoïde ; ce ne fut qu'au moment de la convalescence qu'apparut — et encore d'une façon passagère — une très faible réaction. Grâce à cette observation et à d'autres semblables publiées depuis, on a admis qu'il pouvait exister des cas de réaction retardée,

et qu'il fallait en tenir compte dans l'interprétation des résultats de la séro-réaction.

Pneumo-typhus. (N° 11.)

Nous avons étudié au point de vue clinique et bactériologique un pneumo-typhus ayant évolué d'une façon classique : début par pneumonie franche qui tourna court au 7° jour et se continua par une fièvre typhoïde normale.

Le point sur lequel nous insistions dans la publication de cette observation, c'est l'examen bactériologique du liquide retiré par ponction pulmonaire. Nous pûmes, par cette méthode, déceler le bacille d'Eberth qui nous permit de diagnostiquer la fièvre typhoïde, bien qu'à ce moment l'agglutination fût négative. De plus, le fait que le bacille d'Eberth existait au niveau des lésions pulmonaires, alors que le pneumocoque faisait défaut, nous permit d'affirmer, au point de vue pathogénique, que le bacille d'Eberth est capable à lui seul de produire le pneumo-typhus.

Septicémie produite par le tétragène. (N° 5.)

Nous avons pu étudier d'une façon très complète au point de vue clinique, bactériologique et anatomo-pathologique un cas de septicémie mortelle par infection tétragénique. Rien ne manque dans l'histoire de ce malade, pour qu'elle soit complète : nous avons pu mettre en relief la porte d'entrée du microbe et les lésions multiples qu'il a causées.

La porte d'entrée fut très nettement une plaie profonde de la jambe, plaie par écrasement faite par une roue de charrette : au niveau de cette plaie, il nous a été possible de trouver le tétragène en grande abondance.

Les lésions qu'il produisit dans l'organisme furent surtout pleuro-pulmonaires (pleurésie purulente à droite, nombreux abcès pulmonaires à gauche); petits abcès du rein; abcès cutanés : dans tous ces foyers d'infection nous avons trouvé le tétragène à l'état de pureté.

Il s'agissait donc d'une septicémie des plus nettes par le tétragène, et nous insistions dans nos conclusions sur la marche lente de la septicémie : car dans deux cas publiés antérieurement par MM. Chauffard et Ramond, la marche avait été beaucoup plus rapide; dans notre cas, au contraire, l'évolution morbide avait duré plus de trois mois.

L'existence d'une pleurésie purulente et d'une broncho-pneumonie dues aux seuls tétragènes nous semblait aussi spéciale, et nous avons

réagi contre l'opinion, alors classique, que la présence du tétragène dans les crachats ou dans l'exsudat pleural plaidait en faveur de la tuberculose : nous avons pu faire la preuve, en effet, que chez notre malade le bacille de Koch n'était pas en cause.

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Nous croyons pouvoir faire entrer dans cette catégorie de nos travaux une observation très longuement étudiée d'*ulcère de la vessie* (n° 32), car à propos de ce cas nous avions abordé la pathogénie des ulcères simples en général. C'est qu'en effet, dans ce cas, il s'agissait d'un ulcère tout à fait comparable à celui de l'estomac : mêmes symptômes cardinaux, puisqu'il y avait eu hémorragies vésicales abondantes et enfin perforation ; même aspect macroscopique d'ulcère arrondi, avec parois en gradins ; même structure histologique.

Depuis lors il a été publié une série de cas analogues, que l'on trouvera rapportés dans la thèse de Le Fur.

Ce qui nous avait intéressé, en dehors de l'observation, si curieuse déjà par elle-même, c'est le fait de la ressemblance complète avec l'ulcère de Cruveilhier ; or l'absence de suc gastrique au niveau de la vessie permet de rejeter la théorie pathogénique faisant jouer le rôle capital à ce suc. Nous soutenions, pour notre cas, l'origine infectieuse, avec localisation prédominante au niveau d'une artère dont l'oblitération a entraîné la gangrène de la paroi ; c'est la théorie que nous avons tendance à admettre pour tous les ulcères simples.

Recherches sur le pouvoir absorbant de la plèvre et des séreuses.
(N°s 51, 54, et thèse du Dr Sempé.)

La faculté d'absorption des séreuses saines est connue depuis longtemps ; nous avons eu l'idée de rechercher d'une façon systématique ce que devenait ce pouvoir absorbant au cours des différentes inflammations de ces séreuses qui entraînent la production de liquide dans leur cavité.

La méthode que nous avons conseillée est des plus simples : il suffit d'injecter, dans la cavité séreuse remplie de liquide, une substance dont on surveille ensuite l'élimination urinaire. Comme, d'autre part, nos expérimentations nous ont prouvé que l'absorption par les séreuses est encore plus rapide que par le tissu cellulaire sous-cutané, on peut très

facilement se faire une idée de l'état du pouvoir absorbant des séreuses, en comparant le résultat obtenu après injection intra-séreuse à celui que donne l'injection sous-cutanée : nous admettons que le pouvoir absorbant de la séreuse est normal quand il est égal ou supérieur à celui du tissu cellulaire sous-cutané (les deux étant jugés par le mode d'élimination); nous disons que le pouvoir absorbant de la séreuse est diminué quand il est inférieur à celui du tissu cellulaire.

On peut, par cette méthode, avoir des renseignements suffisamment précis, quelquefois pour le diagnostic, toujours pour apprécier la physiologie pathologique des séreuses.

Plèvre. — Dans les pleurésies séro-fibrineuses d'origine tuberculeuse, le pouvoir absorbant est diminué, quelquefois même il devient nul.

Il n'en est pas de même dans les pleurésies séro-fibrineuses non tuberculeuses (rhumatismales, pneumococciques, streptococciques, etc.). Dans tous les cas observés nous avons constaté une perméabilité normale.

Il y a là, nous semble-t-il, un élément de diagnostic qu'il ne faut pas négliger, étant donné la difficulté que l'on peut avoir, dans certains cas, à dépister la tuberculose. Il nous semble en effet que, au cours d'une pleurésie séro-fibrineuse, si le pouvoir absorbant reste normal on est en droit de rejeter l'étiologie tuberculeuse; on peut l'affirmer, au contraire, si le pouvoir absorbant est diminué ou nul (les observations ultérieures publiées par MM. Rénon et Latron, MM. Widal et Ravaut, ont confirmé les résultats que nous avons obtenus).

Dans les pleurésies purulentes, il nous a été donné, à plusieurs reprises, d'observer que la perméabilité pleurale est normale quand le streptocoque est en cause; elle est nulle s'il s'agit de pleurésies pneumococciques ou tuberculeuses. Il est à noter que les formes purulentes dans lesquelles le pouvoir absorbant est considérable sont de beaucoup les plus graves.

Vaginale. — Son pouvoir absorbant, normalement très considérable, a été trouvé très diminué dans les hydrocèles tuberculeuses, tandis qu'il reste normal dans les hydrocèles liées à une irritation mécanique.

Péritoine. — Dans les ascites dues à la cirrhose veineuse, le pouvoir absorbant est normal. Il est au contraire très diminué ou même nul quand l'ascite est due à une péritonite tuberculeuse: ce procédé peut donc servir ici encore au diagnostic.

Pour les péritonites purulentes, nous avons observé, comme pour les pleurésies, que le pouvoir absorbant du péritoine était nul dans les cas où le bacille de Koch est en cause; il est normal ou augmenté dans les cas de péritonites streptococciques.

Si nous nous plaçons au point de vue de la pathologie générale, nous devons faire remarquer qu'il y a là un processus de défense contre l'infection de l'organisme tout entier : on sait combien, dans les péritonites streptococciques, la septicémie est menaçante, et c'est la cause habituelle de la mort ; cela tient à ce que la séreuse peut absorber tous les produits toxiques qui sont à son contact.

Au contraire, dans la pleurésie purulente tuberculeuse, l'intoxication générale de l'organisme est à son minimum, eu égard à la toxicité du liquide contenu dans le péritoine.

C'est ainsi, par exemple, que dans une de nos observations de péritonite purulente tuberculeuse nous avons constaté par l'expérimentation que le pus était extrêmement toxique, et cependant notre malade ne présentait aucun phénomène grave d'intoxication. Cela tenait à ce que l'absorption péritonéale était nulle, comme nous avons pu nous en rendre compte par notre méthode.

Échanges entre le fœtus et la mère. (N° 25, 84.)

Nous avons étudié expérimentalement les échanges réciproques qui ont lieu entre la mère et le fœtus et *vice versa.*

C'est surtout la question du passage de substances du fœtus à la mère qui était discutée avant nos expériences.

Avec M. Paul Baron, nous avons montré que si l'on injecte une solution d'iodure de potassium dans la cavité amniotique ou dans les tissus du fœtus, on en constate très rapidement la présence dans le sang et les urines de la mère, ce qui prouve les échanges rapides qui se produisent.

Nous avons pu prouver aussi par l'expérimentation que si le fœtus est mort, ces échanges n'ont plus lieu, et tous ces faits nouveaux que nous avions signalés ont été confirmés depuis par les recherches de MM. Guinard et Hochwelker et les travaux de M. Moissenet.

Si l'on se rappelle que dans bien des cas l'expulsion rapide du fœtus fait cesser les accidents éclamptiques, on conçoit que nous ayons émis l'idée que dans un certain nombre de cas l'éclampsie est consécutive à une intoxication maternelle d'origine fœtale.

Les échanges qui se font de la mére vers le fœtus sont beaucoup mieux connus : il nous a été donné cependant de les préciser en ce qui concerne les cyto-toxines.

Grâce à la méthode d'expérimentation « in vitro », que nous avons détaillée plus haut, nous avons pu affirmer que les poisons d'origine

rénale qui sont en circulation dans l'organisme des femmes atteintes de néphrite chronique passent dans le liquide amniotique. Cela nous a permis de comprendre et d'expliquer toute la série de faits d'hérédité rénale que nous avons constatés et qui sont de la plus haute importance au point de vue de la pathologie générale des maladies des reins.

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

TITRES 3

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS 5

INTRODUCTION 11

PREMIERE PARTIE

LE REIN

Histologie normale 13
Technique histologique pour l'étude de l'épithélium rénal 13
Altérations cadavériques de l'épithélium rénal 14
Structure normale de l'épithélium des tubes contournés 15
La bordure en brosse de l'épithélium des tubes contournés 16
Histologie pathologique 17
Difficultés d'interprétation des lésions épithéliales constatées à l'autopsie. 17
Lésions étudiées sur des reins enlevés chirurgicalement et immédiatement fixés. 17
Lésions obtenues par les expérimentations *in vivo* 18
Expérimentations *in vitro* 19
Physiologie pathologique 20
Action nocive du chlorure de sodium sur l'épithélium rénal 20
Toxicité de l'émulsion rénale 22
Sérums néphro toxiques 23
Étude *in vitro* du pouvoir néphrotoxique des sérums 23
Lésions du rein consécutives aux altérations aseptiques ou septiques de l'autre rein 24
Néphrites primitivement unilatérales 25
Néphrites chroniques bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein... 26
Hérédité rénale expérimentale et humaine 27
Séméiologie 28
Épreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale. 28
Clinique 31
Rôle de la tuberculose dans la production des lésions rénales 31
Conception générale de la débilité rénale 32
Constatations cliniques qui nous ont amené à admettre l'existence de la débilité rénale 33

Pages.
Description de la débilité rénale 34
Classification des albuminuries qui pour les auteurs classiques ne sont pas d'origine rénale. 36
Conclusions pratiques tirées de la connaissance de la débilité rénale . . . 37
Urémie et insuffisance rénale. 38
Étude du liquide céphalo-rachidien au cours de l'urémie nerveuse 40
Du rôle des lésions anciennes du cerveau dans la production des paralysies urémiques 40

DEUXIÈME PARTIE

LE FOIE

Pathologie expérimentale 43
Ligature brusque de la veine porte 43
Ligature de l'artère hépatique et ses conséquences 44
Lésions expérimentales du foie d'origine splénique 45
Séméiologie. 47
L'épreuve de la glycosurie alimentaire 47
L'épreuve du bleu de méthylène et les éliminations urinaires au cours des maladies du foie 48
Étude des fonctions du foie au cours d'une série d'affections (cirrhoses, colique hépatique, ictères infectieux, chlorose). 49
Pathologie humaine. 51
Congestion atrophique du foie 51
Cirrhose veineuse latente 52
Cirrhoses biliaires (forme micro-splénique) 52
Cirrhose hypertrophique diffuse 53
Cirrhose tuberculeuse partielle 53
Infiltration pigmentaire du foie et cirrhoses diabétiques. 54
Pyléphlébite oblitérante. 55
Ictères, cholémie, ictère familial et diathèse biliaire. 56

TROISIÈME PARTIE

PATHOLOGIE DES DIVERS APPAREILS ET PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Tube digestif. 57
Cancer du duodénum. 57
Ulcérations intestinales au cours de l'urémie 57
Oblitération de l'appendice sans appendicite 57
Système nerveux. 57
Tubercule cérébral de la couche optique. 57
Paralysie isolée du grand dentelé 57
Recherches sur un cas de rhumatisme cérébral. 57
Le liquide céphalo-rachidien dans les méningites cérébro-spinales 57

Pages.
Glandes vasculaires sanguines 59
Origine infectieuse du goitre exophtalmique 59
Tuberculose primitive de la rate 59
Maladie bronzée sans lésion des surrénales et cancer des surrénales sans maladie bronzée 59
Maladies du sang 60
Sérum lactescent 60
Pathologie des globules blancs 60
Maladies du cœur 60
Oblitération des artères coronaires sans angine de poitrine (infarctus du myocarde) 60
Endocardite ulcéro-végétante du cœur droit à la suite de la fièvre typhoïde. 60
Appareil respiratoire 61
La tension artérielle dans la pneumonie 61
Les pleurésies rhumatismales 61
Maladies infectieuses 62
Agglutination du bacille d'Eberth (transmission de la substance agglutinante par le lait; séro-réaction retardée) 62
Pneumo-typhus 63
Septicémie produite par le tétragène 63
Pathologie générale 64
Pathogénie des ulcères simples (à propos d'un cas d'ulcère de la vessie). 64
Étude du pouvoir absorbant des séreuses 64
Échanges entre le fœtus et la mère 66

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 6289.